

24.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月 2 6 日  
Date of Application:

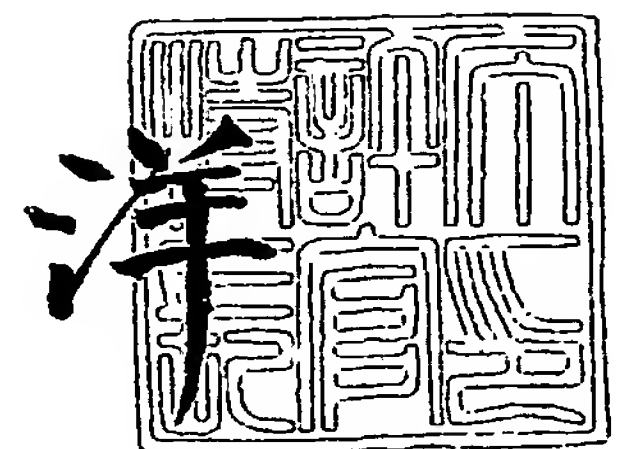
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 9 6 2 4 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 9 6 2 4 2 ]

出 願 人            住 友 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   1 月   6 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出 証 番 号    出 証 特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 8 4 0

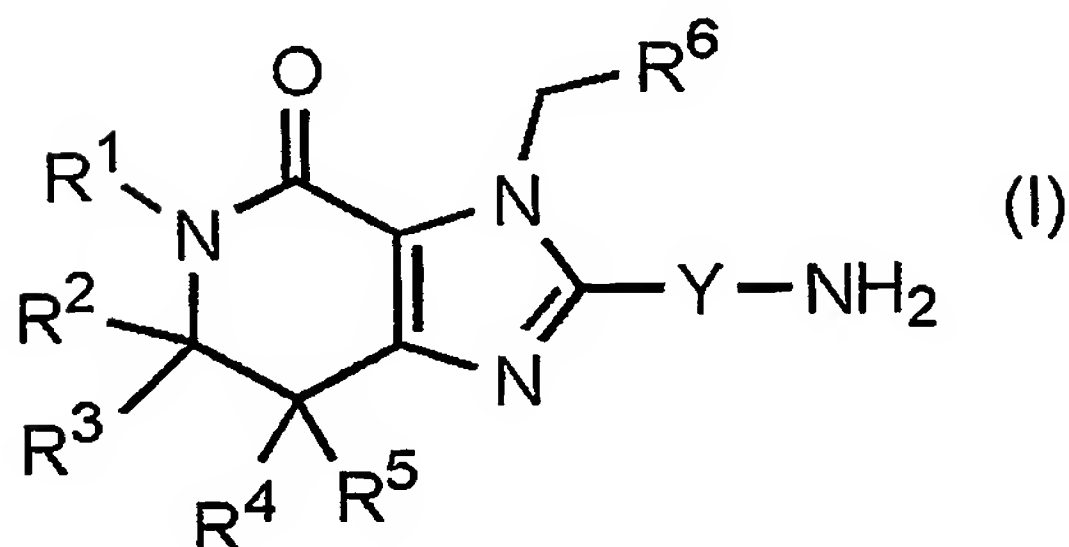
【書類名】 特許願  
【整理番号】 133200  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D235/02  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
    【氏名】 中平 博之  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
    【氏名】 方違 均  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
    【氏名】 木村 英憲  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000183370  
    【氏名又は名称】 住友製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100121588  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 五十部 穰  
    【電話番号】 06-6466-5214  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 056546  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0205876

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



[式中、R<sup>1</sup> は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアラールキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、一緒になって環上にオキシ基を形成してもよい；

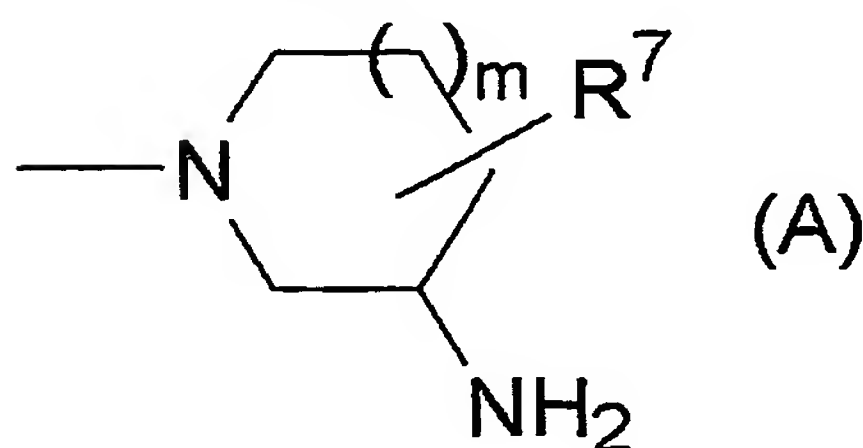
R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、またはアルコキシカルボニルメチル基を表し；

または R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよい；

R<sup>6</sup> は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

-Y-NH<sub>2</sub> は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。

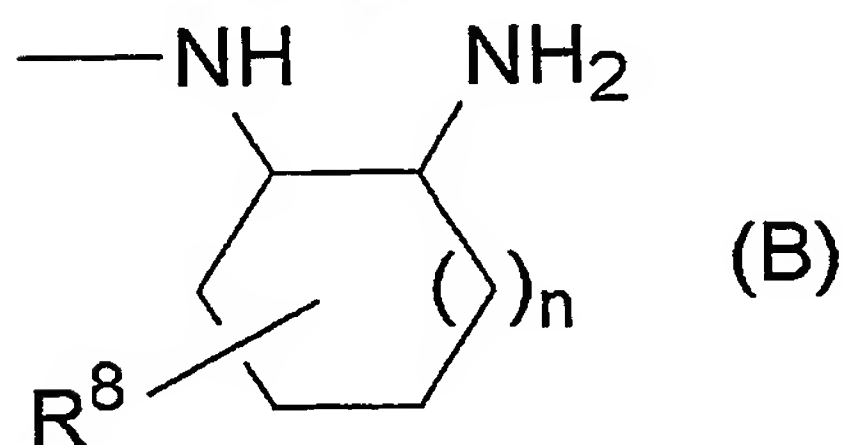
【化 2】



(式中、m は 0、1、または 2 を表し、R<sup>7</sup> は、1 つまたは 2 つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換さ

れてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^7$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。2つの $R^7$ は、また、一緒になってオキシ基を表すこともできる。)、

【化3】



(式中、 $n$ は0、1、または2を表し、 $R^8$ は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^8$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。2つの $R^8$ は、また、一緒になってオキシ基を表すこともできる。) ]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項2】

— $Y-NH_2$  が式(A)で表される基であり、 $m$ が1もしくは2であるか、または、— $Y-NH_2$  が式(B)で表される基であり、 $n$ が1もしくは2である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項3】

$R^2$  および  $R^3$  が一緒になって環上にオキシ基を形成する、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項4】

$R^3$  および  $R^5$  が一緒になって環上に二重結合を形成する、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項5】

$R^2$  が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項6】

$R^4$  が水素原子、メチル、エチル、またはアルコキシカルボニルメチル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項7】

$R^2$  が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基であり； $R^4$  が水素原子、メチル、エチルまたはアルコキシカルボニルメチル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

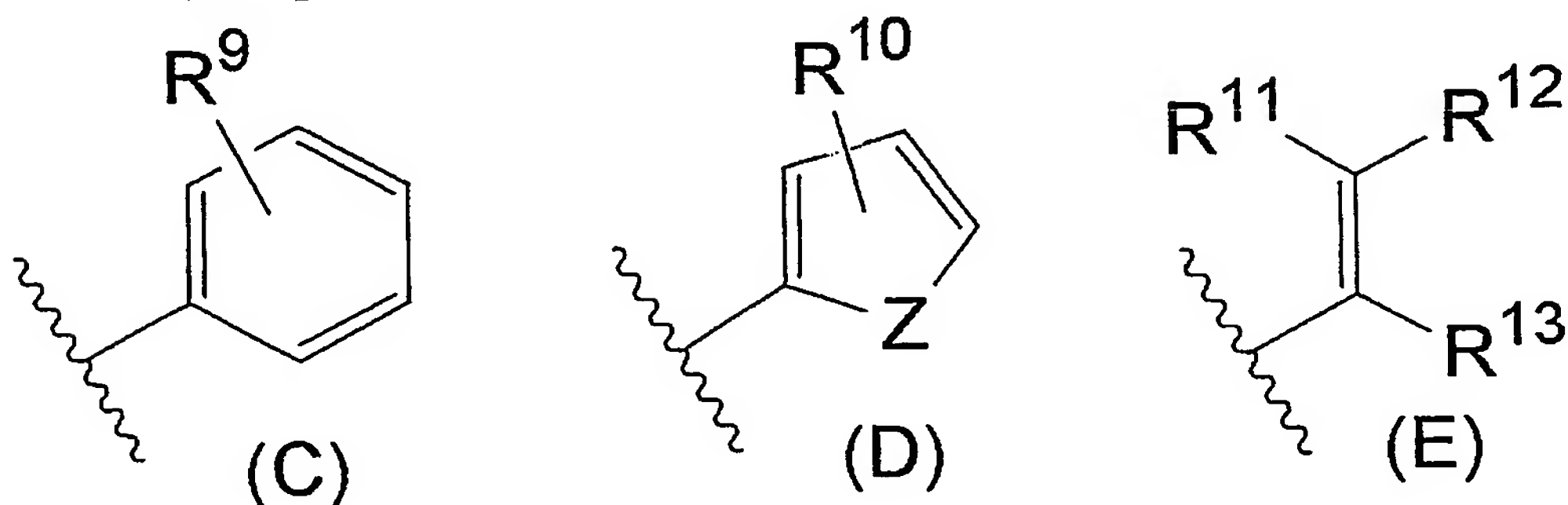
【請求項8】

$R^6$  が下記式(C)、(D)または(E)のいずれかの基である、請求項1～7のいずれ



か一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

## 【化4】



(式中、 $Z$ は、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{14})-$ を表し、

$R^9$ は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または2つの $R^9$ が一緒になって $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基を表し、

$R^{10}$ は1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

$R^{11}$ はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{12}$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{13}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

$p$ は0、1または2を表し、

$R^{14}$ は水素原子またはアルキル基を表す。)

## 【請求項9】

$R^6$ が式(C)もしくは式(E)である、請求項8記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

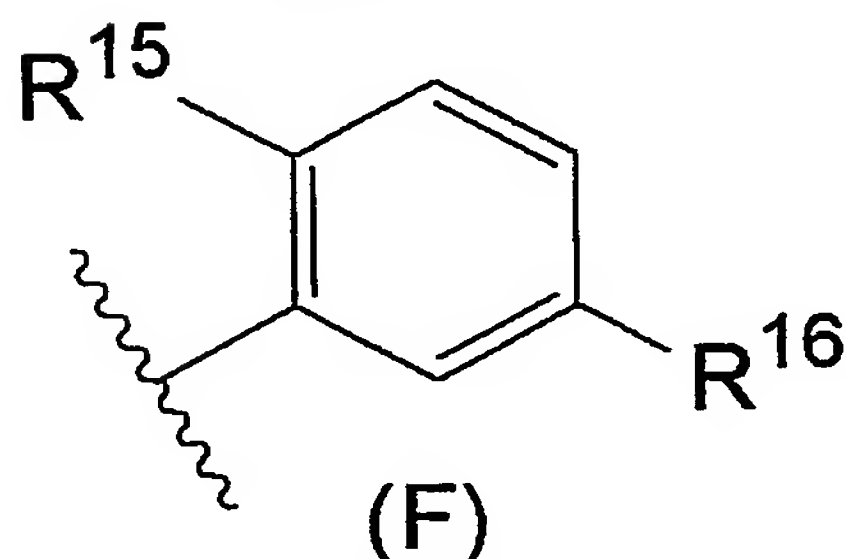
## 【請求項10】

$R^6$ が式(C)であり、 $R^9$ が、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基、またはシクロアルキルカルボニル基である、請求項9記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項11】

$R^6$ が下記式(F)である、請求項1~7のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

## 【化5】



(式中、 $R^{15}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアル

キル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、 $R^{16}$  は水素原子またはフッ素原子を表す。)

【請求項 12】

$R^1$  が水素原子、または炭素原子数 1 から 3 の置換されてもよいアルキル基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 13】

$R^1$  が式： $-R_a-R_b-R_c$  で表される基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（ここで、 $R_a$  はアルキレン鎖を、 $R_b$  は単結合またはカルボニル基を、 $R_c$  は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。）。

【請求項 14】

$R^1$  が水素原子、メチル、またはエチルである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 二環性イミダゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な新規な二環性イミダゾール誘導体に関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な二環性イミダゾール誘導体に関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な二環性イミダゾール誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトリピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(非特許文献1)。

【0003】

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(非特許文献2)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(非特許文献3)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(非特許文献4)。

【0004】

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば特許文献1では、ピペラジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献2および特許文献3では、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献4では、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。特許文献5では、キサンチン誘導体がホスホジエステラーゼV阻害剤として有効であることが報告されている。

【特許文献1】 国際公開第02/02560号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第02/068420号パンフレット

【特許文献3】 国際公開第03/004496号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第03/024965号パンフレット

【特許文献5】 国際公開第02/024698号パンフレット

【非特許文献1】 J.Langner and S. Ansorge編集 “Cellular Peptidases in Immune

Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477

【非特許文献2】 L.B.Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol.318, p429-435, 1996

【非特許文献3】 T.J.Kiefferら, Endocrinology, Vol.136, p3585-3596, 1995

【非特許文献4】 R.A.Pedersonら, Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

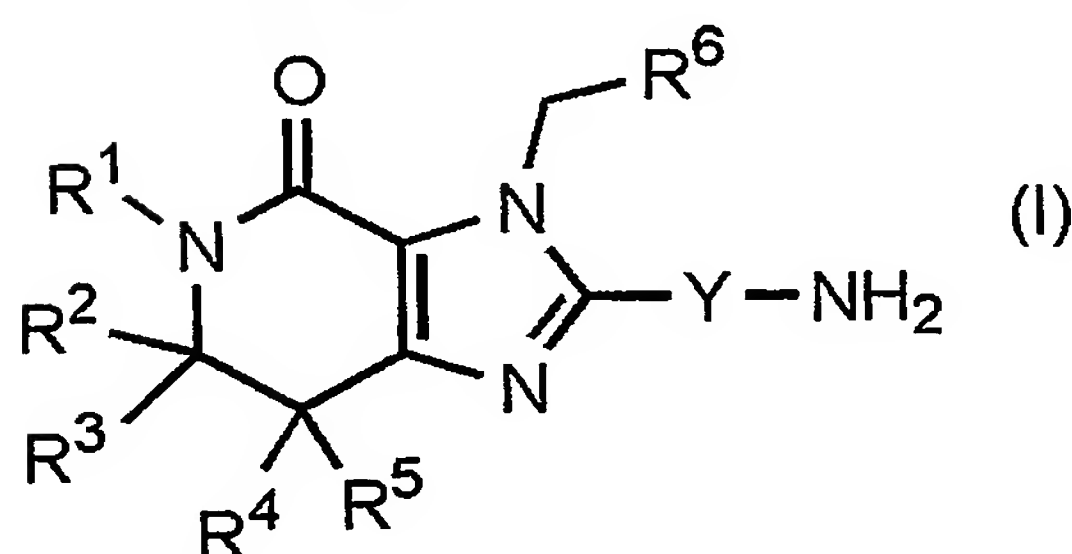
【0007】

すなわち、本発明は：

[1] 式 (I) :

【0008】

【化1】



[式中、R<sup>1</sup> は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアラールキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、一緒になって環上にオキシ基を形成してもよい；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、またはアルコシカルボニルメチル基を表し；

または R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよい；

R<sup>6</sup> は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基

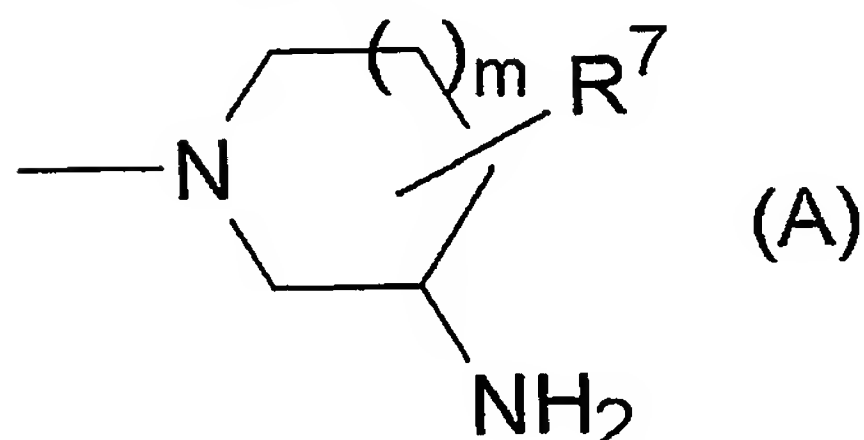


、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

—Y—NH<sub>2</sub> は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。

【0009】

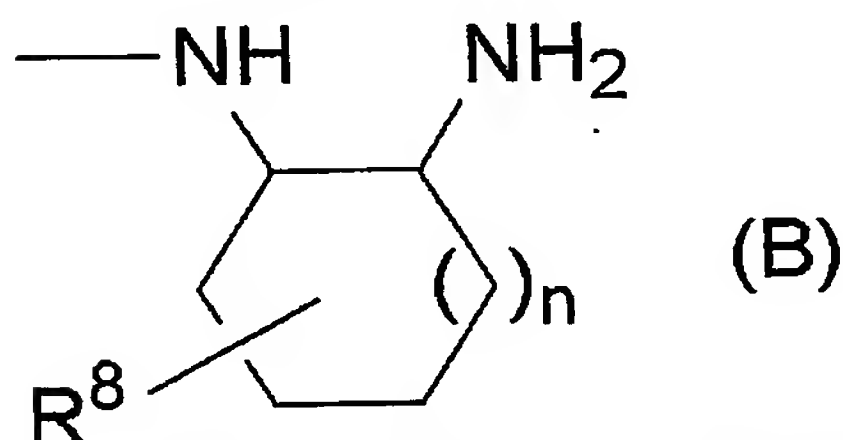
【化2】



(式中、mは0、1、または2を表し、R<sup>7</sup> は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>7</sup> が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。2つのR<sup>7</sup> は、また、一緒になってオキシ基を表すこともできる。)、

【0010】

【化3】



(式中、nは0、1、または2を表し、R<sup>8</sup> は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つのR<sup>8</sup> が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し架橋環を形成することもできる。2つのR<sup>8</sup> は、また、一緒になってオキシ基を表すこともできる。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0011】

[2] —Y—NH<sub>2</sub> が式 (A) で表される基であり、mが1もしくは2であるか、または、—Y—NH<sub>2</sub> が式 (B) で表される基であり、nが1もしくは2である、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[3] R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> が一緒になって環上にオキシ基を形成する、[1] または[2] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[4] R<sup>3</sup> およびR<sup>5</sup> が一緒になって環上に二重結合を形成する、[1] または[2] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5] R<sup>2</sup> が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、[4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、



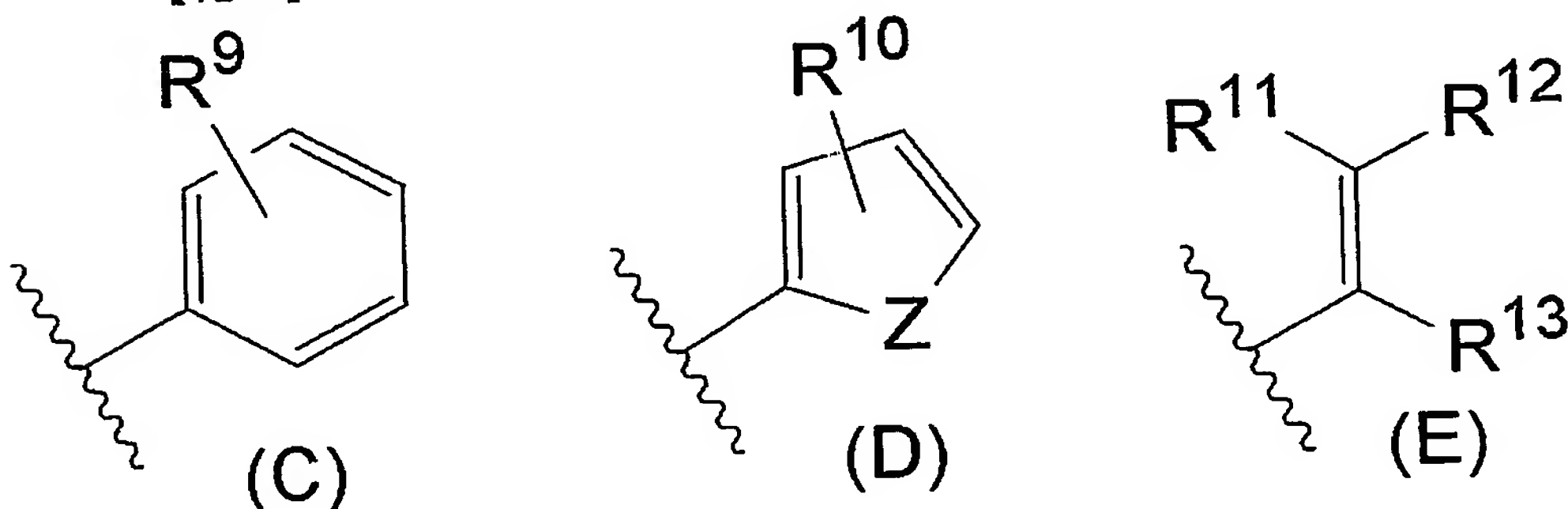
[6]  $R^4$  が水素原子、メチル、エチル、またはアルコキシカルボニルメチル基である、  
 [4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、  
 [7]  $R^2$  が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基であり； $R^4$  が水素原子、メチル、エチルまたはアルコキシカルボニルメチル基である、[4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

## 【0012】

[8]  $R^6$  が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である、[1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

## 【0013】

## 【化4】



(式中、Zは、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{14})-$ を表し、

$R^9$  は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または2つの $R^9$ が一緒になって $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基を表し、

$R^{10}$  は1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

$R^{11}$  はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{12}$  は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{13}$  は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

pは0、1または2を表し、

$R^{14}$  は水素原子またはアルキル基を表す。)

## 【0014】

[9]  $R^6$  が式 (C) もしくは式 (E) である、[8] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

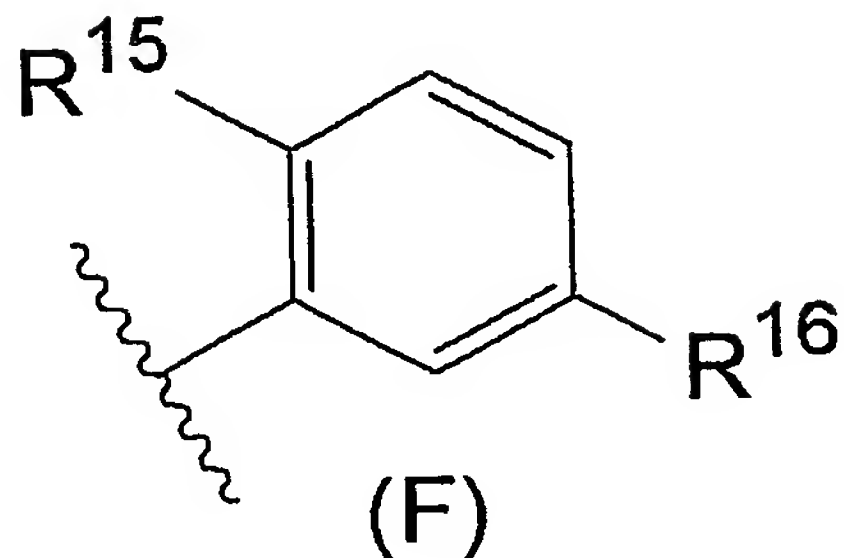
[10]  $R^6$  が式 (C) であり、 $R^9$  が、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基、またはシクロアルキルカルボニル基である、[9] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11]  $R^6$  が下記式 (F) である、[1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物もしくは

はそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0015】

【化5】



(式中、R<sup>15</sup> は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、R<sup>16</sup> は水素原子またはフッ素原子を表す。)

[12] R<sup>1</sup> が水素原子、または炭素原子数1から3の置換されてもよいアルキル基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13] R<sup>1</sup> が式：-R<sub>a</sub>-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>で表される基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（ここで、

R<sub>a</sub>はアルキレン鎖を、

R<sub>b</sub>は単結合またはカルボニル基を、

R<sub>c</sub>は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。）、

[14] R<sup>1</sup> が水素原子、メチル、またはエチルである、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

【0016】

[15] [1]～[14]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

[16] [1]～[14]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤に関する。

【発明の効果】

【0017】

本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。

「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」および「低級アルキルカルボニル」のアルキル部分等における「低級」としては、特に記載のない限り炭素数1から6のアルキル基およびアルコキシ基等を表すものが挙げられる。

【0019】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチ

ル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

#### 【0020】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば (1) ハロゲン原子、(2) 置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基、(3) 置換されてもよいアロイル基、(4) 置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、(5) 置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基、(6) 置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基、(7) カルボキシ基、(8) 置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(9) 置換されてもよいカルバモイル基、(10) 置換されてもよいシクロアルキル基、(11) 置換されてもよいアリール基、(12) 置換されてもよいアリールオキシ基、(13) 置換されてもよいアリールスルホニル基、(14) アルキルスルホニル基、(15) 置換されてもよいアラキルスルホニル基、(16) 水酸基、(17) 置換されてもよいアルコキシ基、(18) 置換されてもよいアルキルスルホニルアミノ基、または (19) 置換されてもよい含硫黄ヘテロアリール基等が挙げられる。  
(1) ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

#### 【0021】

(2) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子を 1 から 2 を有する 5 から 10 員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジル等が挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(c) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。)、

(d) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(e) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(f) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、



- (g) シアノ基、
  - (h) カルボキシ基、
  - (i) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）
  - (j) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）
  - (k) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。）
- または(1)アミノ基等が挙げられる。

### 【0022】

(3) 「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば炭素数 11 以下のアリールカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。

「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、例えば、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）
- (c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）
- (d) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）
- (e) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）
- (f) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）
- (g) シアノ基、
- (h) カルボキシ基、
- (i) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が

挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(j)アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。) で置換されてもよいカルバモイル基 (具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(k)アルキルスルホニル基 (例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。)、

(l)メチレンジオキシ、

(m)エチレンジオキシ、

(n)含窒素飽和ヘテロ環基 (例えば、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホニル等が挙げられる。)、

(o)シクロアルキルオキシ基 (例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。)

) で置換されたアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロプロピルオキシエトキシ等が挙げられる。)、

(p)シクロアルキルオキシ基 (例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。)

)、  
または(q)アミノ基等が挙げられる。

(4)「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」におけるアリール基としては例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(3)の「置換されてもよいアロイル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0023】

(5)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

(6)「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0024】

(8)「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニル基としては、例えば炭素数1から4のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブトキシ等) で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えば、  
(a)水酸基、



- (b)カルボキシ基、  
(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、  
(d)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、  
(e)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基（具体的には、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、2-プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシまたはtert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。）、  
(f)アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、  
(g)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたアミノ基、  
(h)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルバモイル基、  
(i)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたスルファモイル基、  
(j)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたウレイド基、  
(k)アルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数1から4のアルキルオキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシまたはtert-ブチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、  
(l)シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシまたはシクロヘプチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、  
(m)フェニル、  
(n)5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル、  
(o)5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、  
(p)1, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、  
(q)テトラヒドロフラニル、  
(r)含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホニル等が挙げられる。）、  
または(s)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。

## 【0025】

(9)「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン（該ピ

ロリジンはさらに水酸基で置換されていてもよい。) 、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン (該ピペラジンの窒素原子は、メチルまたはエチルで置換されていてもよい) 等の、炭素、窒素および/または酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

(10) 「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。)、アラルキル基 (例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる)、アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる)、またはフッ素原子等が挙げられる。

(11) 「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(c) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)

(d) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(e) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(f) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(g)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

(aa)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(h)シアノ基、

(i)カルボキシ基、

(j)アルコキシカルボニル基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(k)アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(l)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。)、

(m)メチレンジオキシ、

(n)エチレンジオキシ、

または(o)フェニルオキシ等が挙げられる。

(12)「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記(11)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

(13)「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記(11)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

(14)「アルキルスルホニル基」のアルキルスルホニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

(15)「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキルスルホニル基としては、例えば、置換されてもよいアルキレン鎖(例えば、メチレン、エチレンまたはトリメチレン等が挙げられる。置換基としては、例えば、フッ素原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、メチル、エチル、プロピルまたは2-プロピル等が挙げられる。)に、前記(13)の「置換されてもよいアリールスルホニル基」が結合したものが挙げられる。

(17)「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記(8)の「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。



(18) 「置換されてもよいアルキルスルホニルアミノ基」のアルキルスルホニルアミノ基としては、例えば、メチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「置換されてもよいアルキルスルホニルアミノ基」の置換基としては、例えば、水酸基、フッ素原子、メトキシまたはエトキシ等が挙げられる。

(19) 「置換されてもよい含硫黄ヘテロアリール基」としては、例えば、チエニル等が挙げられる。

「置換されてもよい含硫黄ヘテロアリール基」の置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0026】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  で示される「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したもの、またはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。

#### 【0027】

$R^2$  および  $R^3$  における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

#### 【0028】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」のシクロアルキルオキシ基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したもの、またはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。

#### 【0029】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルケニル基」のアルケニル基としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルケニル基」の置換基としては、

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）

、

(d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭

素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(e) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(f) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(g) 以下の (aa)、(bb) または (cc) で置換されてもよいフェニル基:

(aa) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) で置換されてもよいアルコキシ基 (アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(bb) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) で置換されてもよいアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(cc) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(h) シアノ基、

(i) カルボキシ基、

(j) アルコキシカルボニル基 (例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(k) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。) で置換されてもよいカルバモイル基 (具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(l) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。)、  
または (m) フェニルオキシ等が挙げられる。

【0030】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、

(a) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)

(b) アルキルカルボニル基 (例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には



炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。）、

(c)アロイル基（例えば炭素数11以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。）、

(d)アルキルスルホニル基（例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。）、

(e)アリールスルホニル基（例えば炭素数10以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。）、

(f)置換されてもよいアリール基（例えば炭素数10以下のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

アルコキシ基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。）、

または(g)アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる）等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(h)イミドも挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、フタルイミド、スクシンイミドまたはマレイミド等が挙げられる。

#### 【0031】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、

(a)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

または(b)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいアリール基（例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる）が挙げられる。

(aa)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(bb)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(cc)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピ

ペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、および／または硫黄を含んでもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

#### 【0032】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルコキシ基」におけるアルコキシとしては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0033】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニルとしては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブトキシ等）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0034】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）

(d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）

(e)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）

(f)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例え

ばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。）、

(g)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基：

(aa)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(bb)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(cc)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(h)シアノ基、

(i)カルボキシ基、

(j)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(k)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(l)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。）、

(m)メチレンジオキシ、

(n)エチレンジオキシ、

(o)置換されてもよいフェニルオキシ基（置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。）、

(p)フェニル、

(q)含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニルまたはピペラジニル（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい）等が挙げられる。）、

(r)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基（シクロアルキルオキシ部分は例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。具体的には、例えば、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メトキシシクロブチルオキシまたは3-フルオロシクロブチルオキシ等が挙げられる。）、

(s)ジフルオロメチレンジオキシ、

(t)アルケニル基（例えば、炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げ



られる。)、

(u)ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルケニル基(例えば、炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

(v)アルキル基(例えば、メチル、エチルまたはプロピル等が挙げられる。)で置換されてもよいアミノ基(具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはジメチルアミノ等が挙げられる。)、

(w)アルキルカルボニル基(例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。)、

(x)アセトキシ、

(y)アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

または(z)シクロアルキルオキシ基(例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロプロピルオキシエトキシ等が挙げられる。)等が挙げられる。

#### 【0035】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

#### 【0036】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」におけるアリールオキシカルボニル基としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルまたは1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

#### 【0037】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアラルキル基」としては例えば置換されてもよいアルキレン鎖に置換されてもよいアリール基が結合したものが挙げられる。

「アリール」部分としては例えば、炭素数6から10のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニルまたはナフチル等が挙げられる。「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいアルキレン鎖」のアルキレン鎖としては例えば、炭素数1から4のアルキレン鎖が挙げられ、具体的には例えば、メチレン、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン等が挙げられる。「置換されてもよいアルキレン鎖」部分の置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。置換基の数としては1または2以上が挙げられる。また、隣接したまたは同一炭素上の2つのアルキル基が結合して炭素数3から10個のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）を形成してもよい。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアラルキルオキシ基」のアラルキル基としては、前記  $R^2$  における「置換されてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。「置換されてもよいアラルキルオキシ基」における「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。「置換されてもよいアラルキルオキシ基」の「置換されてもよいアルキレン鎖」部分の置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。置換基の数としては1または2以上が挙げられる。また、隣接したまたは同一炭素上の2つのアルキル基が結合して炭素数3から10個のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）を形成してもよい。

#### 【0038】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアロイル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

#### 【0039】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールチオ基」のアリールチオ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールチオ基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

#### 【0040】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールスルフィニル基」のアリールスルフィニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールスルフィニル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

#### 【0041】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的



には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリールスルホニル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0042】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキルチオ基」のアルキルチオ基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、2-プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキルチオ基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0043】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」のアルキルスルフィニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、2-プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0044】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキルスルホニル基」のアルキルスルホニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

【0045】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員、単環または2環式のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジルまたはジベンゾフラニル等が挙げられる。

【0046】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、
- (3) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブ

チル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(5) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(6) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(7) シアノ基、

(8) カルボキシ基、

(9) アルコシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトシカルボニルまたはエトシカルボニル等が挙げられる。）、

(10) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

または(11) 置換されてもよいアリール基（例えば炭素数10以下のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。）等が挙げられる。

#### 【0047】

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

## 【0048】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール基としては、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

## 【0049】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール基としては、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

## 【0050】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニルまたはペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

## 【0051】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>6</sup> における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の含窒素飽和ヘテロ環基としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフランニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

## 【0052】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>6</sup> における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、



(4) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(5) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(6) シアノ基、

または (7) オキシ基等が挙げられる。

### 【0053】

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアルキル基」におけるアルキル基として例示したものが挙げられる。

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(2) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(3) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(4) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(5) シアノ基、

(6) カルボキシ基、

(7) アルコキシカルボニル基 (例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(8) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。) で置換されてもよいカルバモイル基 (具体的には、カルバモイル、メチル

カルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(9) アルキルスルホニル基 (例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。)、  
または (10) 含窒素飽和ヘテロ環基 (例えば、窒素原子を 1 から 2 個有し、更に酸素原子を有してもよい、5 から 6 員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル等が挙げられる。) 等が挙げられる。

【0054】

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいシクロアルキル基」は、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいシクロアルキル基」と同義である。

【0055】

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数 6 から 10 個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは 2-ナフチル等が挙げられる。好ましくは、フェニルが挙げられる。

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(2) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(3) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(4) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(5) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(6) シアノ基、

(7) アルコキシカルボニル基 (例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(8) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。) で置換されてもよいカルバモイル基 (具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル

等が挙げられる。)、

(9) アルキル基 (例えば、メチル、エチルまたはプロピル等が挙げられる。) で置換されてもよいアミノ基 (具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはジメチルアミノ等が挙げられる。)、

(10) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子または塩素原子等が挙げられる。) で置換されてもよいフェニル基 (具体的には、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニルまたは4-クロロフェニル等が挙げられる。)、

(11) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基 (具体的には、シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。)、

(12) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基 (具体的には、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニルまたはシクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル等が挙げられる。)、

(13) カルボキシ基、

(14) ピロリジニル基、

(15) ピペリジニル基、

(16) モルホリニル基、

(17) ピペラジニル基、

(18) メチレンジオキシ、

または(19) エチレンジオキシ等が挙げられる。

また、 $R^6$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基には、前記の他、後に述べる  $R^9$  および/または  $R^{15}$  として説明される基も含まれる。

#### 【0056】

$R^6$  における「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、または

(2) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。) 等が挙げられる。置換されたビニル基の具体例としては、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニルまたは2-クロロ-1-プロペニル等が挙げられる。

#### 【0057】

$R^6$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」は、前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」と同義である。

$R^4$  および  $R^5$  における「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

$R^4$  および  $R^5$  における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。

$R^4$  および  $R^5$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば(1) 水酸基、(2) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。)、(3) アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)、または(4) カルボキシ基等が挙げられ、具体的には例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、パーフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、カルボキシメチル等が挙げられる。

$R^4$  および  $R^5$  における「アルコシカルボニルメチル基」のアルコシカルボニルとしては、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニルまたはtert-ブトシカルボニル等が挙げ



られる。

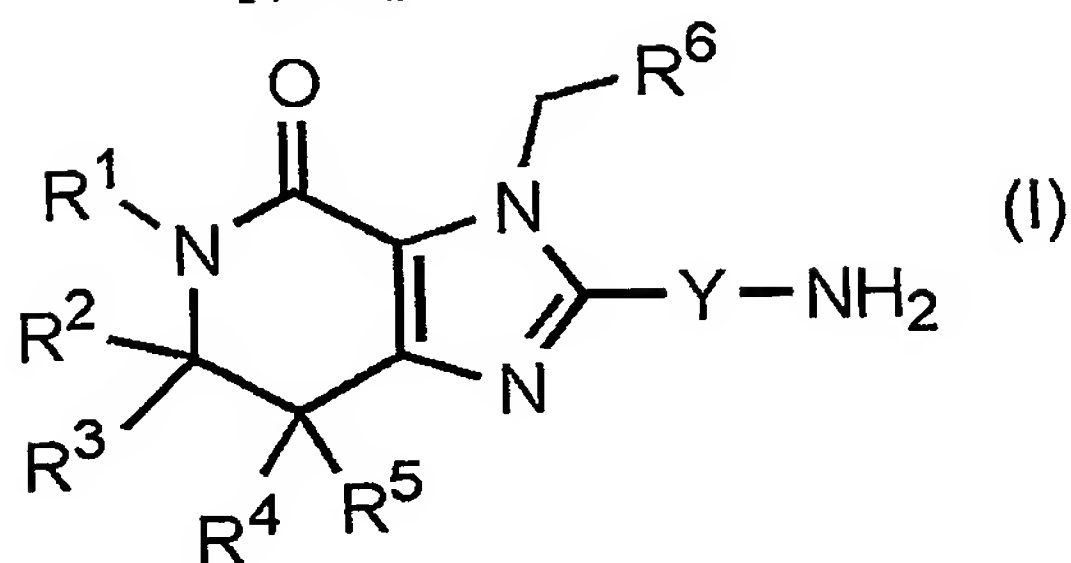
【0058】

「 $R^3$  および  $R^5$  は、一緒になって環上に二重結合を形成してもよい」とは、

式 (I)

【0059】

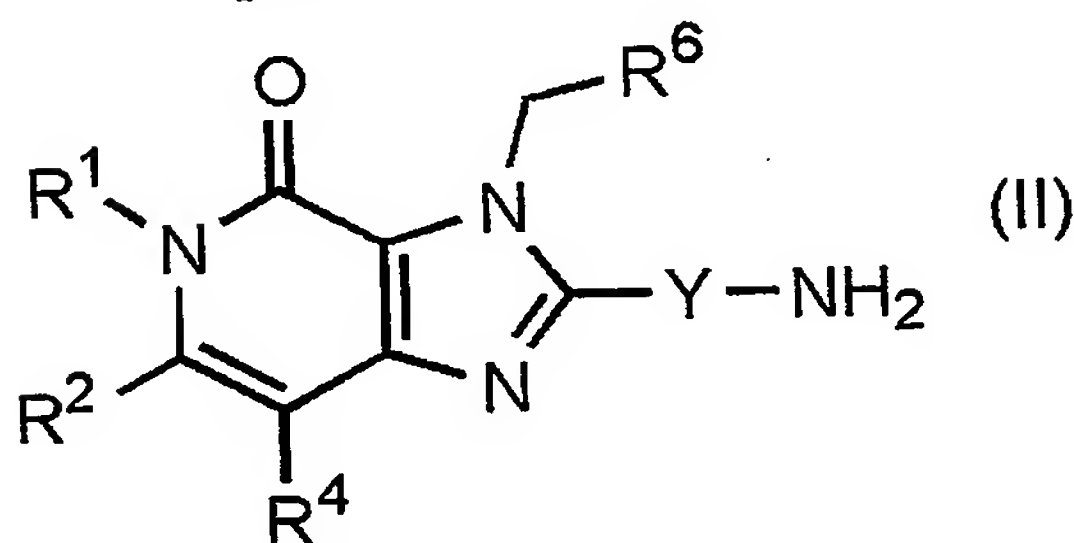
【化6】



が、式 (II)

【0060】

【化7】



として表されることを意味する。

【0061】

$R^7$  および  $R^8$  における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

【0062】

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記  $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0063】

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

(1) 水酸基、

(2) アミノ基、

(3) シアノ基、

(4) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(5) アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(6) 以下の(a)、(b)、(c)、(d)、または(e)のいずれかで置換されてもよいアミノ基:

(a) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(b) アルキルカルボニル基 (例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。)、

(c) アロイル基 (例えば炭素数11以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。)、

(d) アルキルスルホニル基 (例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。)、

(e) アリールスルホニル基 (例えば炭素数10以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。)

(具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノまたはベンゼンスルホニルアミノ等が挙げられる。)、  
または(7) 含窒素飽和ヘテロ環基 (例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル等が挙げられる。)等が挙げられる。

#### 【0064】

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(2) アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

または(3) アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピルまたは2-プロピル等が挙げられる。)等が挙げられる。

#### 【0065】

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> における「置換されてもよいアラルキル基」は、前記 R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアラルキル基」と同義である。

#### 【0066】

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば、

(1) アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(2) アルキルカルボニル基 (例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。)、

(3) アロイル基 (例えば炭素数11以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。)、

(4) アルキルスルホニル基 (例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げら

れ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。)

(5) アリールスルホニル基 (例えば炭素数 10 以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。)、

または (6) アルコキシカルボニルメチル (該メチル炭素原子は、1 または 2 つのアルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピルまたは 2-プロピル等) で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の 2 つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。) 等が挙げられる。

#### 【0067】

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」のアルコキシカルボニル基としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記  $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

#### 【0068】

$R^7$  および  $R^8$  における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基 (例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。) 等が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の 2 個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン (該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい) 等の、炭素、窒素、酸素、および/または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

#### 【0069】

$R^7$  および  $R^8$  が 2 個存在するときは同一または、異なる炭素上にあってよい。

#### 【0070】

2 つの  $R^7$  または  $R^8$  が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する 2 つの炭素原子と結合し架橋環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

#### 【0071】

$R^9$  および  $R^{15}$  における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

#### 【0072】

$R^9$  における「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキルチオ基が挙げられる。具体的には例えば、メチルチオ、エチルチオまたはプロピルチオ等が挙げられる。

$R^9$  における「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキルスルフィニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニル等が挙げられる。

$R^9$  における「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキルスルホニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはプロピルスルホニル等が挙げられる。



## 【0073】

R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「ハロアルキル基」としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

## 【0074】

R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

## 【0075】

R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されたオキシ基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「ハロアルコキシ基」としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシまたはプロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

## 【0076】

R<sup>9</sup> における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）が挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノまたはプロピルアミノ等が挙げられる。

R<sup>9</sup> における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

## 【0077】

R<sup>9</sup> における「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは 2-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。）

R<sup>9</sup> における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。

R<sup>9</sup> における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハロゲン

原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニルまたはペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

R<sup>9</sup>における「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数3から10のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。

#### 【0078】

R<sup>9</sup>における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

#### 【0079】

R<sup>9</sup>における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分には例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(6) シアノ基、

(7) メチレンジオキシ、

または(8) エチレンジオキシ等が挙げられる。

#### 【0080】

R<sup>9</sup>における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員、単環または2環式のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チエニル

、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリルまたはイソオキサゾリル等が挙げられる。

R<sup>9</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば

、  
(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 6 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）

または (6) シアノ基等が挙げられる。

#### 【0081】

R<sup>9</sup> における「C<sub>1-3</sub> アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシまたはプロピレンジオキシ等が挙げられる。

#### 【0082】

R<sup>10</sup> における「ハロゲン原子」としては、前記 R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「ハロゲン原子」として例示したものが挙げられる。

R<sup>10</sup> における「アルキル基」としては、前記 R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>10</sup> における「ハロアルキル基」としては、前記 R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「ハロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>10</sup> における「シクロアルキル基」としては、前記 R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「シクロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

#### 【0083】

R<sup>10</sup> における「アルコキシ基」としては、前記 R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「アルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>10</sup> における「ハロアルコキシ基」としては、前記 R<sup>9</sup> および R<sup>15</sup> における「ハロアルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

#### 【0084】



$R^{14}$  における「アルキル基」としては、前記  $R^9$  および  $R^{15}$  における「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

$R_a$  における「アルキレン鎖」としては、例えば、メチレン、エチレンまたはトリメチレン等が挙げられる。

$R_c$  における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」は、それぞれ前記  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」と同義である。

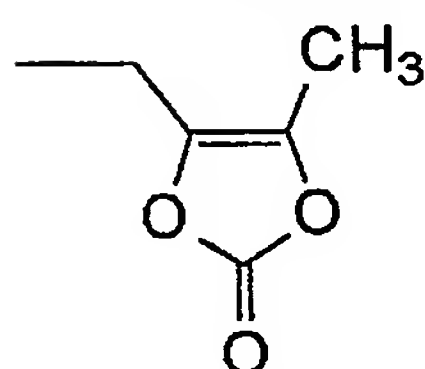
#### 【0085】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物 (I) を再生することができるもの、具体的には、例えば式 (I) で表される化合物のアミノ基： $-NH_2$  が、 $-NHQ$  に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、 $Q$  は、以下の意義を有する。

(1)

#### 【0086】

##### 【化8】



(2)  $-COR^{17}$

(3)  $-COO-CR^{18}(R^{19})-OCOR^{20}$

(4)  $-COOR^{21}$

[式中、 $R^{17}$  は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、または例えば、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等で置換されてもよいフェニル基もしくはナフチル基などのアリール基を表す。 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基を表す。 $R^{20}$  は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル基またはナフチル基等のアリール基、またはベンジル基を表す。 $R^{21}$  は、 $C_{1-6}$ アルキル基またはベンジル基を表す。]

好ましい  $Q$  としては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、 $R^{18}$  が水素原子であり、 $R^{19}$  が水素原子、メチルまたはエチルであり、 $R^{20}$  が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる（例えば、J. Med. Chem. 35, 4727 (1992) および WO 01/40180 等）。また、プロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件下で元の化合物に変化するものであってもよい。

#### 【0087】

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

#### 【0088】

また、本発明には、式 (I) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、本発明化合物 (I) のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

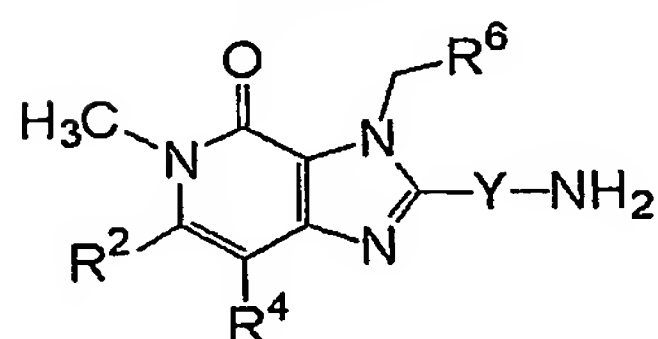
次に本発明の化合物を例示するが、本発明化合物はこれらに限定されない。

## 【0089】

本発明の二環性イミダゾール誘導体の好ましい例として、下記の二環性イミダゾール誘導体が例示出来る。

## 【0090】

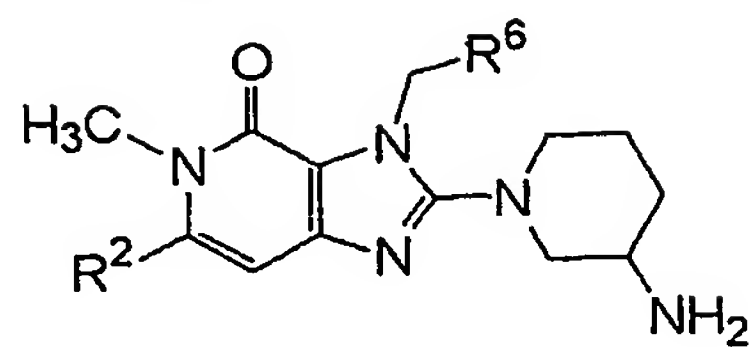
## 【化9】



化合物 番号	R <sup>6</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
1			H	CH <sub>3</sub>	14			H	CH <sub>3</sub>
2			H	H	15			H	CH <sub>3</sub>
3			H	CH <sub>3</sub>	16			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4			H	CH <sub>3</sub>	17			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
5			H	CH <sub>3</sub>	18			CF <sub>3</sub>	H
6			H	H	19			CF <sub>3</sub>	H
7			H	H	20			CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
8			H	H	21			H	CF <sub>3</sub>
9			H	H	22			CF <sub>3</sub>	H
10			H	H	23			CN	H
11			H	H	24			CH <sub>3</sub> C(O)	H
12			CH <sub>3</sub>	H	25			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
13			CH <sub>3</sub>	H	26			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H

## 【0091】

【化10】

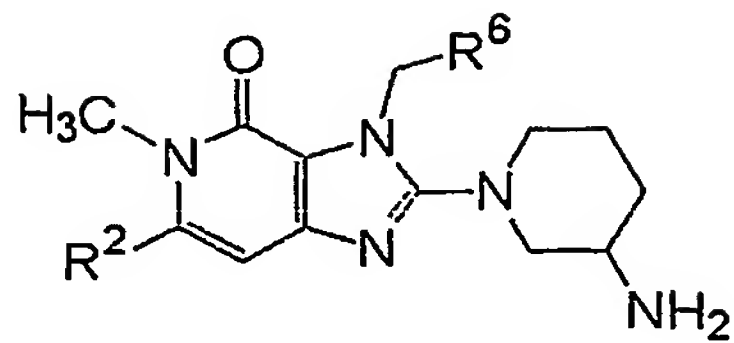


化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>
27		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	40		CH <sub>3</sub> OC(O)
28		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	41		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)
29			42		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)
30			43		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)
31			44		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)
32			45		(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)
33			46		H <sub>2</sub> NC(O)
34			47		(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)
35			48		CN
36			49		COOH
37			50		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COC(O)
38			51		
39			52		

【0092】



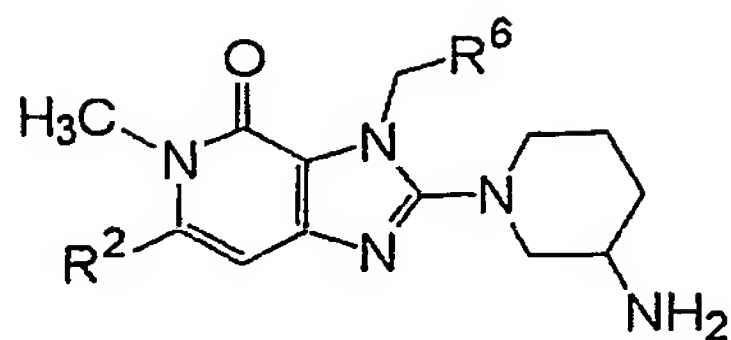
## 【化 1 1】



化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>
53			66		
54			67		
55			68		
56			69		
57			70		
58			71		
59			72		
60			73		
61			74		
62			75		
63			76		
64			77		
65			78		

【0093】

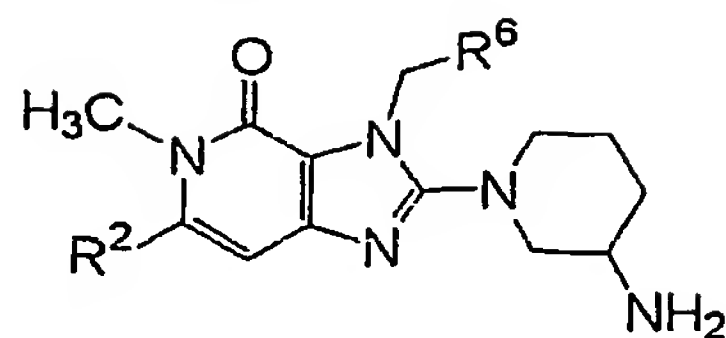
## 【化 1 2】



化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>
79			92		
80			93		
81			94		
82			95		
83			96		
84			97		
85			98		
86			99		
87			100		
88			101		
89			102		
90			103		
91			104		

【0094】

## 【化13】

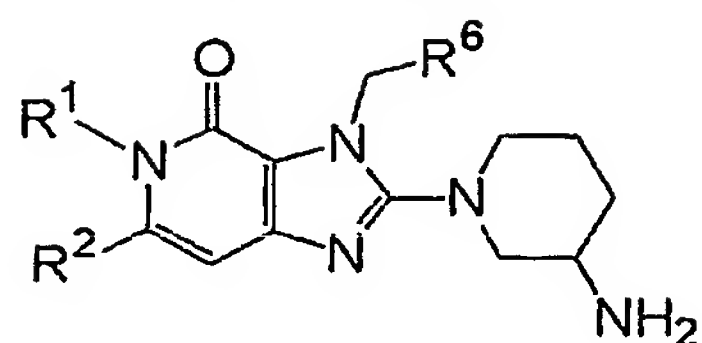


化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>
105			118		
106			119		
107			120		
108			121		
109			122		
110			123		
111			124		
112			125		
113			126		
114			127		
115			128		
116			129		
117			130		

【0095】



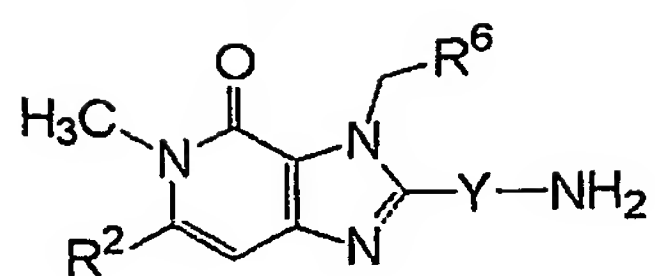
【化 14】



化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
131		CN		144		CH <sub>3</sub>	
132		CH <sub>3</sub>		145		CF <sub>3</sub>	
133		CF <sub>3</sub>		146		CH <sub>3</sub> C(O)	
134		CH <sub>3</sub> C(O)		147		CN	
135		CN		148		CN	
136		CF <sub>3</sub>		149		H	
137		H		150		CH <sub>3</sub>	
138		CH <sub>3</sub>		151		CH <sub>3</sub>	
139		CN		152		CH <sub>3</sub> C(O)	
140		CH <sub>3</sub> C(O)		153		CN	
141		CN		154		CF <sub>3</sub>	
142		CF <sub>3</sub>		155		CN	
143		H		156		CF <sub>3</sub>	

【0096】

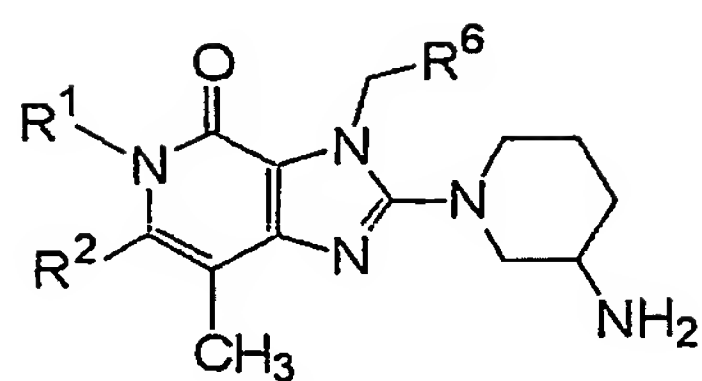
【化 15】



化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	Y-NH <sub>2</sub>
157		H		170		CH <sub>3</sub>	
158		CH <sub>3</sub>		171		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	
159		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		172		CH <sub>3</sub> C(O)	
160		CH <sub>3</sub> C(O)		173		CN	
161		CN		174		CF <sub>3</sub>	
162		CF <sub>3</sub>		175		H	
163		H		176		CH <sub>3</sub>	
164		CN		177		CH <sub>3</sub>	
165		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		178		CH <sub>3</sub> C(O)	
166		CH <sub>3</sub> C(O)		179		CN	
167		CN		180		CF <sub>3</sub>	
168		CF <sub>3</sub>		181		CN	
169		H		182		CF <sub>3</sub>	

【0097】

## 【化 16】

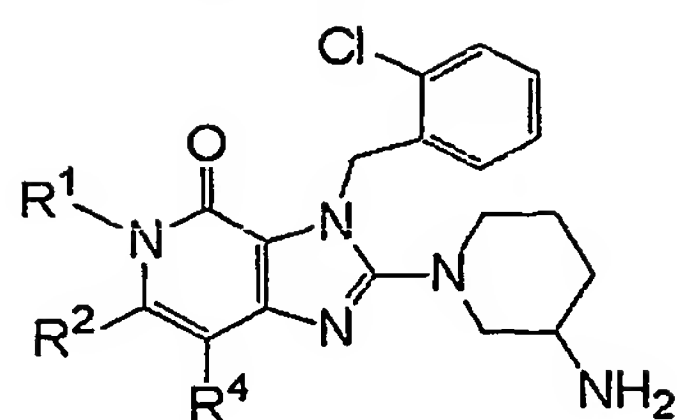


化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
183		CH <sub>3</sub> OC(O)	H	196		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	
184		CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>	197		CH <sub>3</sub> OC(O)	
185		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H	198		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
186		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>	199		CH <sub>3</sub> OC(O)	
187		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H	200		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	
188		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COC(O)	H	201		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
189		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	H	202		CH <sub>3</sub> OC(O)	
190		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	H	203		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	
191		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)		204		CH <sub>3</sub> OC(O)	
192		CH <sub>3</sub> OC(O)		205		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	
193		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)		206		CH <sub>3</sub> OC(O)	
194		CH <sub>3</sub> OC(O)		207		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
195		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)		208		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	

【0098】



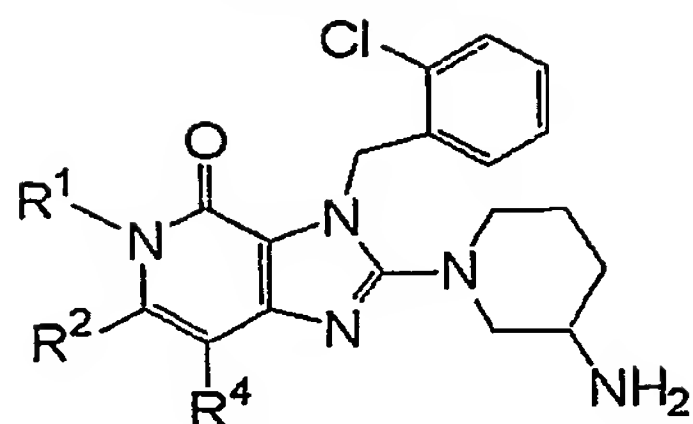
## 【化 17】



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
209	CH <sub>3</sub>		H	222	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
210	CH <sub>3</sub>		H	223	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
211	CH <sub>3</sub>		H	224	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
212	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	225	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
213	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)	H	226	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
214	HOC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	227	CH <sub>3</sub>		H
215	HOC(O)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	228	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
216		CN	H	229	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>
217		CN	H	230	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
218		CN	H	231	CH <sub>3</sub>		H
219		CN	H	232	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
220		CN	H	233		CH <sub>3</sub> C(O)	H
221	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H	234	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>

【0099】

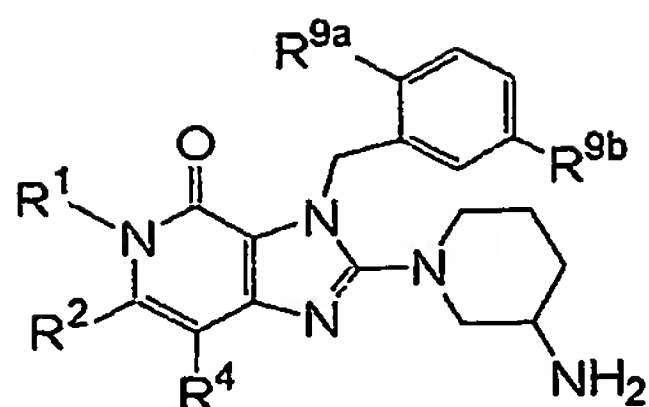
【化 18】



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
235	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	248	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
236	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CN	H	249	H <sub>2</sub> NC(O)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
237	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CN	H	250	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
238	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	251	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
239	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)	H	252	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
240	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	253	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
241	CH <sub>3</sub> OC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CN	H	254		CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
242	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H	255	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
243	HOC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	256	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>		H
244	HOC(O)CH <sub>2</sub>		H	257	H		CH <sub>3</sub>
245	CH <sub>3</sub>		H	258		CN	H
246	CH <sub>3</sub>		H	259		CN	H
247	CH <sub>3</sub>		H	260		CN	CH <sub>3</sub>

【0100】

## 【化 19】

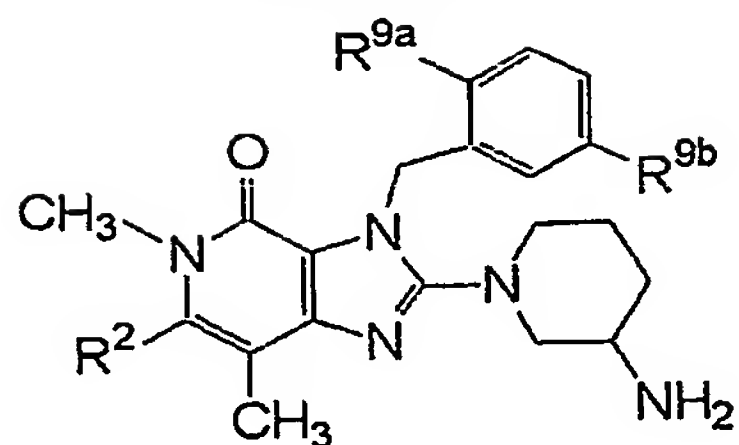


化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>9b</sup>	R <sup>4</sup>	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>9b</sup>	R <sup>4</sup>
261			CH <sub>3</sub>	H	H	274	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
262		CN	Cl	H	H	275	CH <sub>3</sub>		Cl	H	CH <sub>3</sub>
263		CN	CH <sub>3</sub>	F	H	276	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
264		CN	Cl	F	H	277	CH <sub>3</sub>		Cl	F	CH <sub>3</sub>
265		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	H	H	278		CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
266		CN	Cl	H	H	279		CH <sub>3</sub> OC(O)	Cl	H	CH <sub>3</sub>
267			CH <sub>3</sub>	F	H	280		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
268		CN	Cl	F	H	281		CH <sub>3</sub> OC(O)	Cl	F	CH <sub>3</sub>
269		CN	CH <sub>3</sub>	H	H	282			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
270		CN	Cl	H	H	283		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
271		CN	CH <sub>3</sub>	F	H	284		CN	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
272	H		Cl	F	CH <sub>3</sub>	285		CF <sub>3</sub>	Cl	F	H
273	H		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	286		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	H	H

## 【0101】



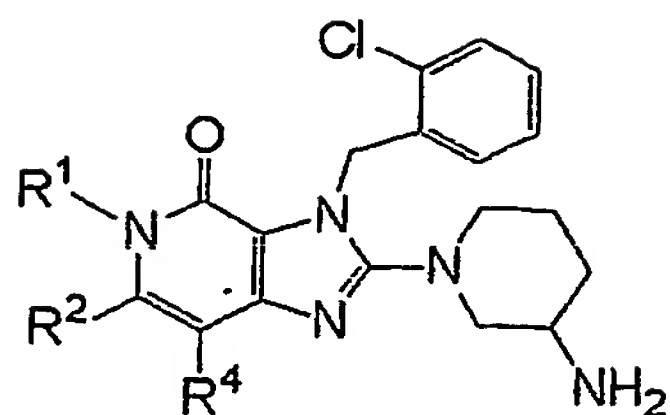
## 【化 20】



化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>9b</sup>	化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>9b</sup>
287		CH <sub>3</sub>	H	300		CH <sub>3</sub>	H
288	CH <sub>3</sub>	Cl	F	301		Cl	F
289	CN	CH <sub>3</sub>	F	302		CH <sub>3</sub>	F
290	CF <sub>3</sub>	Cl	H	303		Cl	H
291	CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	H	304		CH <sub>3</sub>	H
292	H	Cl	F	305		Cl	H
293		CH <sub>3</sub>	H	306		CH <sub>3</sub>	H
294		Cl	H	307		Cl	H
295		Cl	F	308		CH <sub>3</sub>	H
296	CH <sub>3</sub> OC(O)	Cl	F	309		Cl	H
297	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>	F	310		CH <sub>3</sub>	F
298	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	Cl	H	311		Cl	H
299	CN	CH <sub>3</sub>	H	312		Cl	F

## 【0102】

## 【化 2 1】

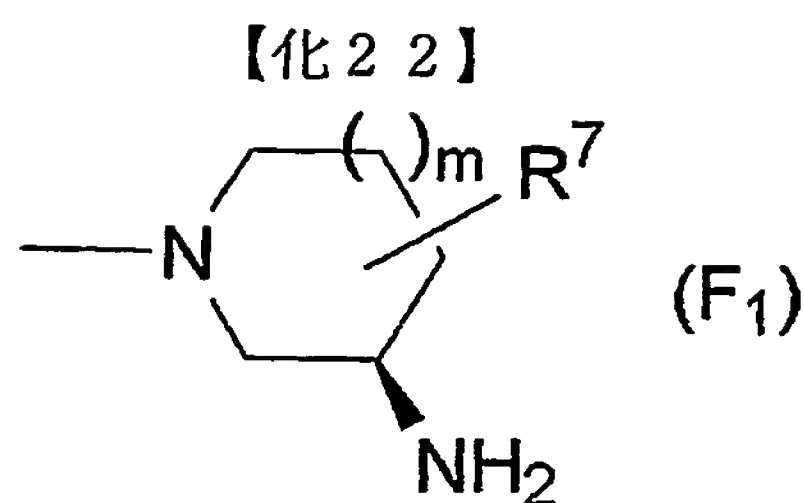


化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
313	CH <sub>3</sub>		H	326		CN	H
314	CH <sub>3</sub>		H	327		CN	H
315	CH <sub>3</sub>		H	328		CH <sub>3</sub> C(O)	H
316			H	329		CN	H
317		CH <sub>3</sub> C(O)	H	330		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>
318		CH <sub>3</sub> C(O)	H	331		CN	H
319		CN	H	332		CN	CH <sub>3</sub>
320		CN	H	333		H	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
321	CH <sub>3</sub>		H	334	H	H	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
322	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	H	335	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
323	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	H	336	CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
324		CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	H	337		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
325		CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	H	338		CN	CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>

## 【0103】

上記の化合物番号 1 ~ 338 の化合物において、項 [1] 記載の Y-NH<sub>2</sub> に相当する部分が、無置換もしくは置換の 3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の 3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の (3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式 (F<sub>1</sub>) で表される絶対配置を有する二環性イミダゾール誘導体が、より好ましい。

## 【0104】



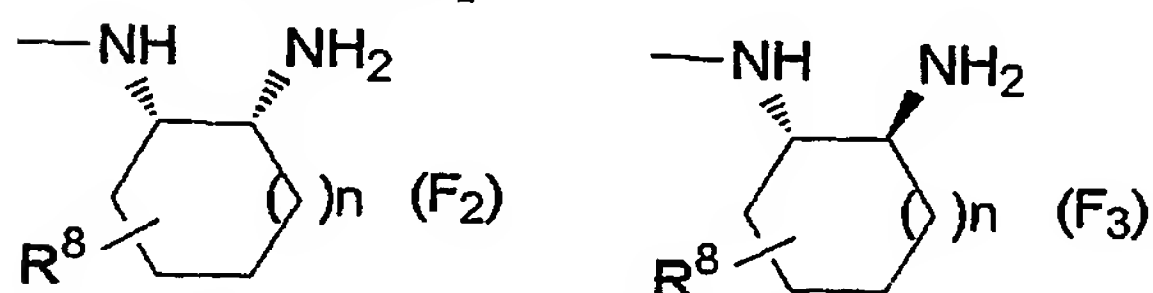
(式中、m および R<sup>7</sup> は項 [1] 記載と同義である。)

【0105】

また、上記の化合物番号 1～338 の化合物において、項 [1] 記載の Y-NH<sub>2</sub> に相当する部分が、無置換もしくは置換の(2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式 (F<sub>2</sub>) または式 (F<sub>3</sub>) で表される絶対配置を有する二環性イミダゾール誘導体が、より好ましい。

【0106】

【化 2 3】

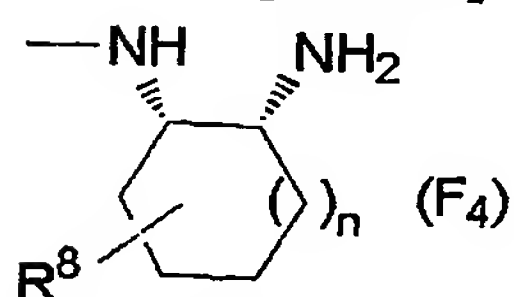


(式中、n および R<sup>8</sup> は項 [1] 記載と同義である。)

また、1位および2位アミノ基が下記式 (F<sub>4</sub>) で表される絶対配置を有する二環性イミダゾール誘導体がさらに好ましい。

【0107】

【化 2 4】



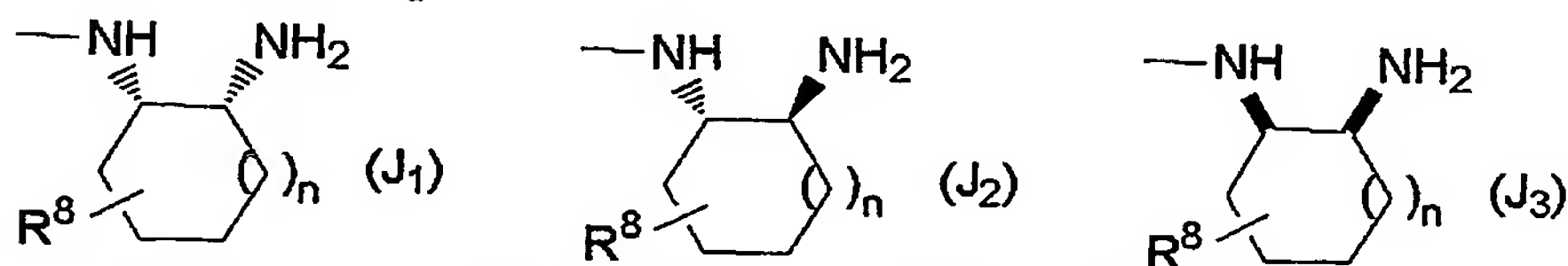
(式中、n および R<sup>8</sup> は項 [1] 記載と同義である。)

【0108】

なお、以下の記載中、式 (J<sub>1</sub>) および式 (J<sub>2</sub>) のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式 (J<sub>3</sub>) のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置 (例えば式 (J<sub>3</sub>) は (±)-cis 体を表す) を表すものとする。

【0109】

【化 2 5】



(式中、n および R<sup>8</sup> は項 [1] 記載と同義である。)

【0110】

以下に、本発明における式 (I) で表される二環性イミダゾール誘導体の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

B o c : tert-ブトキシカルボニル基

C b z : ベンジルオキシカルボニル基

T M S : トリメチルシリル基

T B S : tert-ブチルジメチルシリル基

S E M : 2-[(トリメチルシリル) エトキシ]メチル基

Ac: アセチル基

Me: メチル基

Et: エチル基

Bu: ブチル基

Ph: フェニル基

Bn: ベンジル基

## 【0111】

式(I)で表される二環性イミダゾール誘導体は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

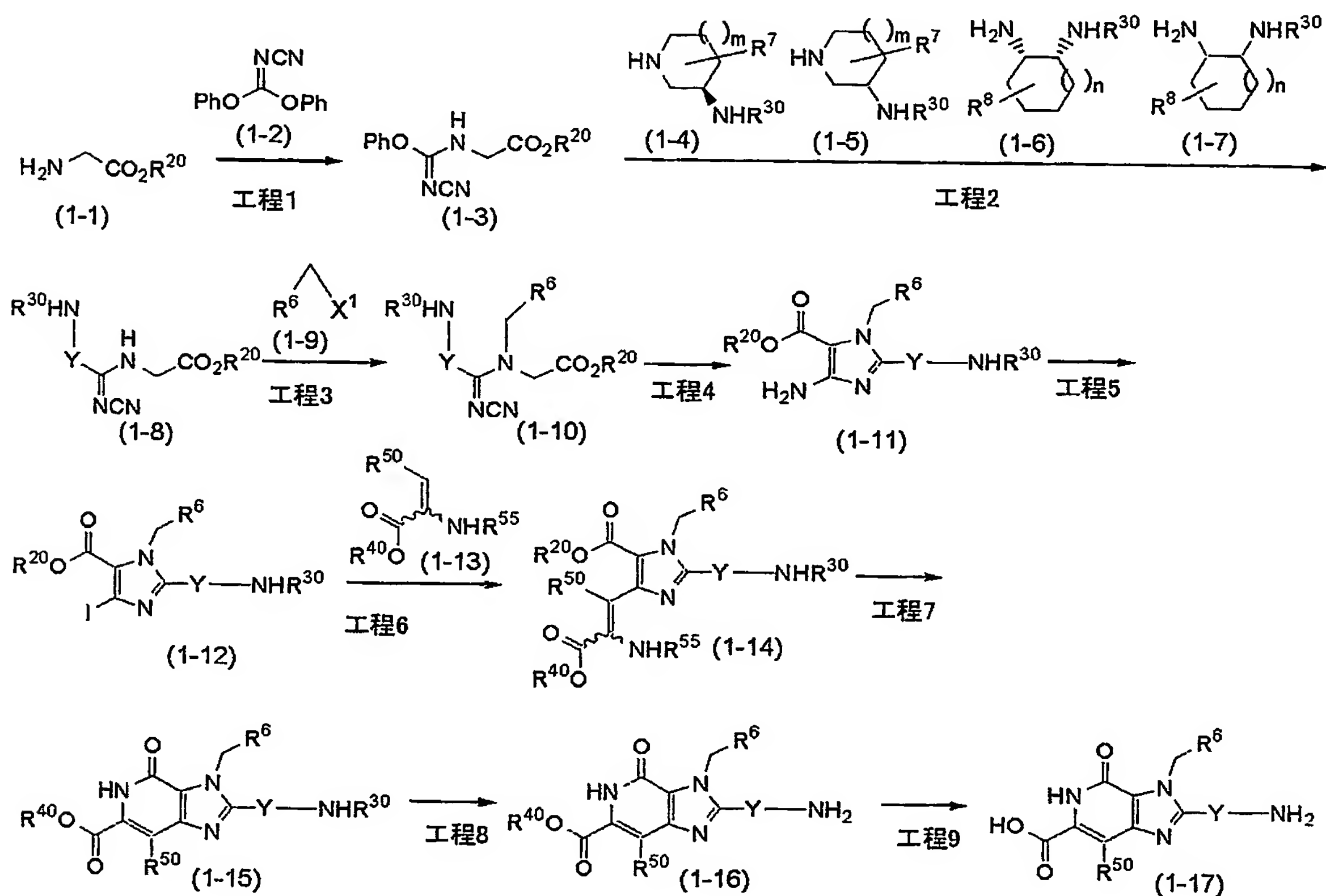
## 【0112】

## 製造法1

式(I)で表される化合物のうち、式(1-17)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0113】

## 【化26】



[式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $X^1$  は、脱離基 (例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または  $p$ -トルエンスルホニルオキシ等) を表し、 $R^{20}$  はメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはベンジルを表し、 $R^{30}$  は  $Boc$  または  $Cbz$  を表し、 $R^{40}$  はメチルまたはエチルを表し、 $R^{50}$  は、水素原子、メチル、またはエチルを表し、 $R^{55}$  は、アセチルまたはベンゾイルを表す。]

## 1) 工程1

文献 (例えば *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 653 (2002)、*Chem. Pharm. Bull.* 45, 2005 (1997)、*Tetrahedron Letters* 39, 7983 (1998)、*Tetrahedron* 46, 7803 (1990)、*Tetrahedron Letters* 32, 691 (1991)、*Tetrahedron* 51, 5369 (1995)、*J. Med. Chem.* 38, 3236 (1995) および *J. Heterocycl. Chem.* 24, 275 (1987) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-1) から化合物 (1-3) を製造することができる。



## 2) 工程 2

下記に示すAまたはBの方法により、化合物(1-3)から化合物(1-8)を製造することが出来る。

A: 化合物(1-8)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-3)を化合物(1-4)または化合物(1-5)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンまたは1-メチルピペリジン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-3)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

B: 化合物(1-8)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-3)を化合物(1-6)または化合物(1-7)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンまたはN-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-3)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N-メチル-2-ピペリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適には、N-メチル-2-ピペリドンまたはN-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

## 3) 工程 3

化合物(1-10)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(1-8)を化合物(1-9)と反応させることにより製造することができる(J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)およびJ. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。化合物(1-9)の使用量としては、式(1-8)の化合物に対して通常1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-8)に対して通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約120℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(1-10)の製造において、一般にR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

## 4) 工程 4

文献(例えばWO 02/068420等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-10)から化合物(1-11)を製造することができる。

【0114】

## 5) 工程 5

文献(例えばWO 99/03858、Tetrahedron Letters 38, 7963 (1997)、Bioorg.

Med. Chem. Lett. 12, 543 (2002)、Heterocycles 57, 123 (2002)、Tetrahedron Letters 41, 9957 (2000) および Tetrahedron Letters 42, 2201 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-11) から化合物 (1-12) を製造することができる。

#### 6) 工程 6

文献 (例えば Tetrahedron Letters 43, 5079 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-12) から化合物 (1-14) を製造することができる。

#### 7) 工程 7

化合物 (1-15) は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物 (1-14) を反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、塩基としては、例えば水酸化アルカリ (水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ (水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ (ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたは *t*-ブトキシカリウム等) 等が挙げられ、好適には、ナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (1-14) に対し通常 1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒 (エタノール、メタノールまたは 2-プロパノール等)、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフラン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 10℃~約 100℃ の範囲から選択することができる。

#### 8) 工程 8

$R^{30}$  が Boc である化合物 (1-15) の場合、化合物 (1-16) は、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物 (1-15) の Boc 基を脱保護することにより製造することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸等が挙げられ、好適には塩酸またはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物 (1-15) に対し通常 1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルム等)、エーテル系溶媒 (1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 -20℃~約 30℃ の範囲から選択することができる。

$R^{30}$  が Cbz の場合、文献 (例えば J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000) および Tetrahedron Lett. 36, 8677 (1995) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-15) から化合物 (1-16) を製造することができる。

#### 9) 工程 9

文献 (例えば、J. Org. Chem. 61, 215 (1996)、J. Org. Chem. 61, 9437 (1996) および J. Org. Chem. 59, 6147 (1994) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-16) から化合物 (1-17) を製造することができる。

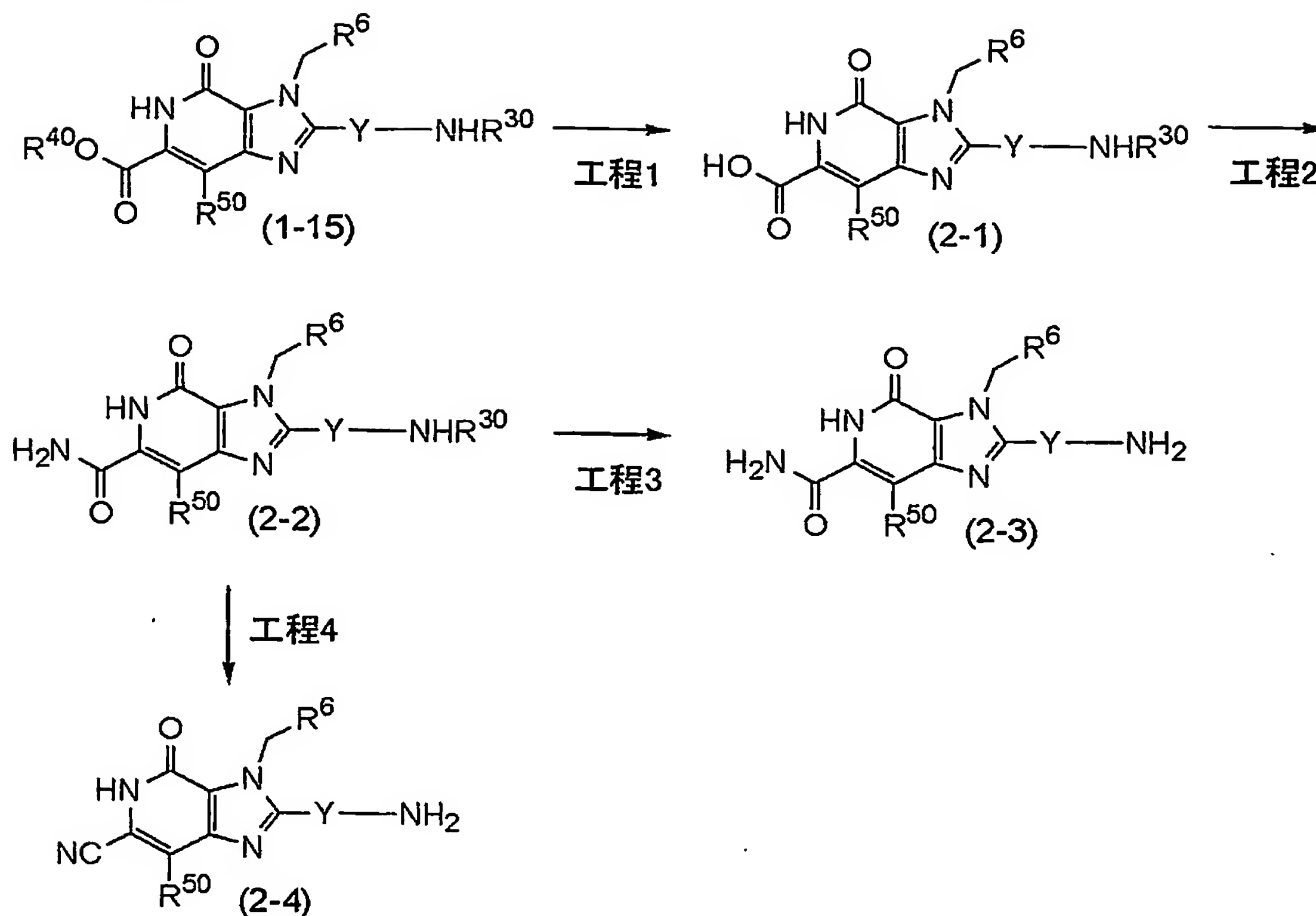
#### 【0115】

##### 製造法 2

式 (I) で表される化合物のうち、式 (2-3) および式 (2-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

#### 【0116】

## 【化 27】



[式中、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 1 における工程 9 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-15) から化合物 (2-1) を製造することができる。

## 2) 工程 2

文献 (例えば、Heterocycles 53, 797 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 739 (1997) および Org. Prep. Proced. Int. 26, 429 (1994) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (2-1) から化合物 (2-2) を製造することができる。

本工程において、化合物 (2-2) の Boc 基が脱保護された化合物 (2-3) が生成した場合には、文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) など) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (2-3) から化合物 (2-2) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2-2) から化合物 (2-3) を製造することができる。

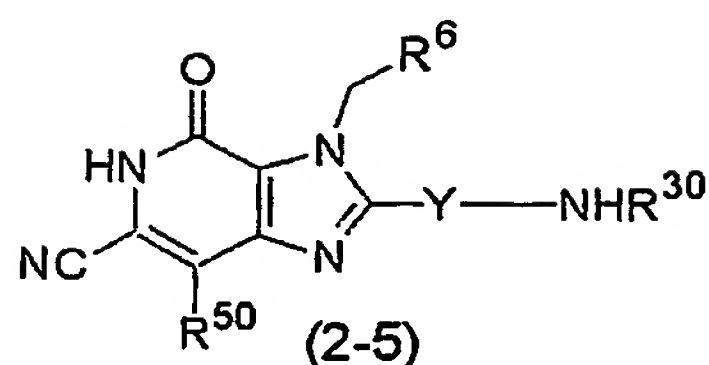
## 4) 工程 4

文献 (例えば、Tetrahedron Lett 38, 1241 (1997) および Synth. Commun. 22, 2811 (1992) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (2-2) から化合物 (2-4) を製造することができる。

本工程において、化合物 (2-4) が  $R^{30}$  で保護された式

【0117】

## 【化 28】



[式中、 $R^{30}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。] で表される化合物 (2-5) が生成した場合には、製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2-5) から化合物 (2-4) を製造することができる。

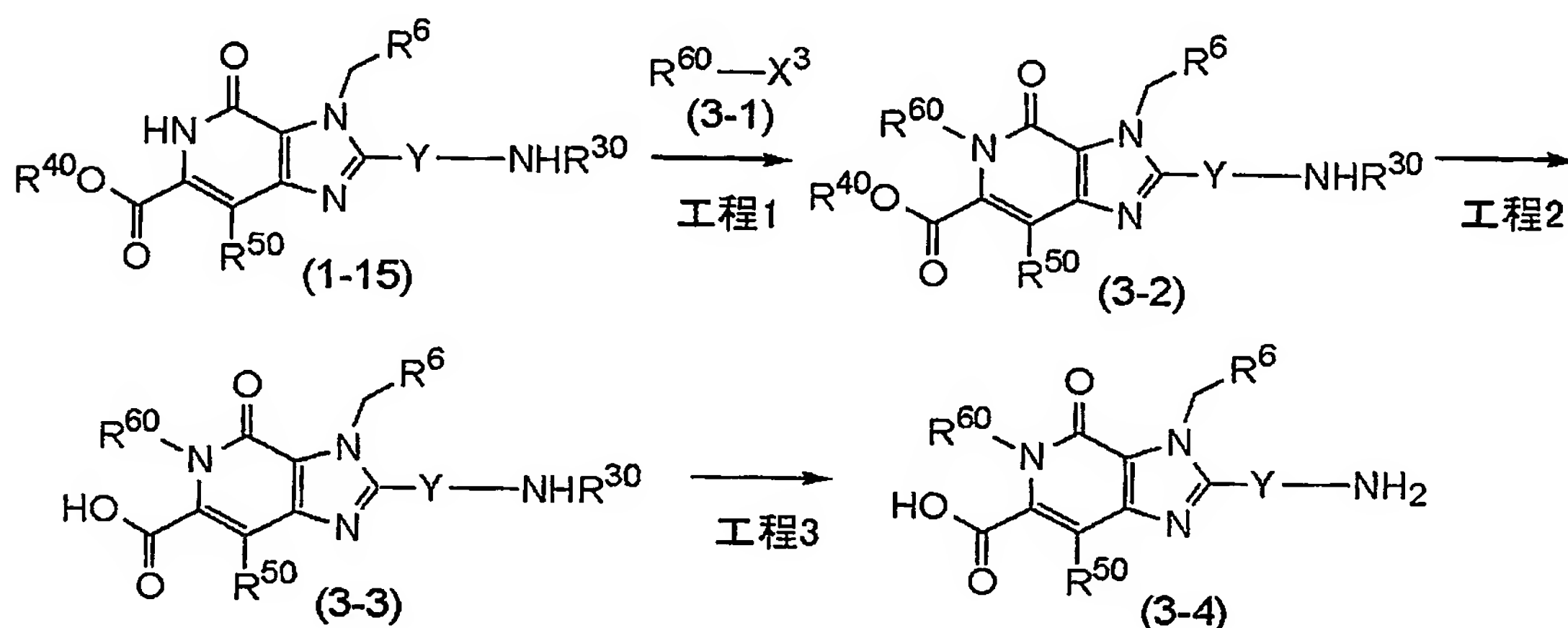
## 【0118】

## 製造法 3

式 (I) で表される化合物のうち、式 (3-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0119】

## 【化 29】



[式中、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義であり、 $X^3$  は、脱離基 (例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または  $p$ -トルエンスルホニルオキシ等) を表し、 $R^{60}$  は、項 [1] 記載の  $R^1$  における「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表す。]

## 1) 工程 1

化合物 (3-2) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (1-15) を化合物 (3-1) と反応させることにより製造することができる。化合物 (3-1) の使用量としては、化合物 (1-15) に対して通常 1~3 当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ (水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ (水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ ( $t$ -ブトキシカリウム等) 等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (1-15) に対し通常 1~5 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒 ( $N,N$ -ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは 1,4-ジオキサン等)、ケトン (アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には  $N,N$ -ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約  $10^{\circ}\text{C}$ ~約  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択することができる。

## 2) 工程 2



製造法 1 における工程 9 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (3-2) から化合物 (3-3) を製造することができる。

### 3) 工程 3

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (3-3) から化合物 (3-4) を製造することができる。

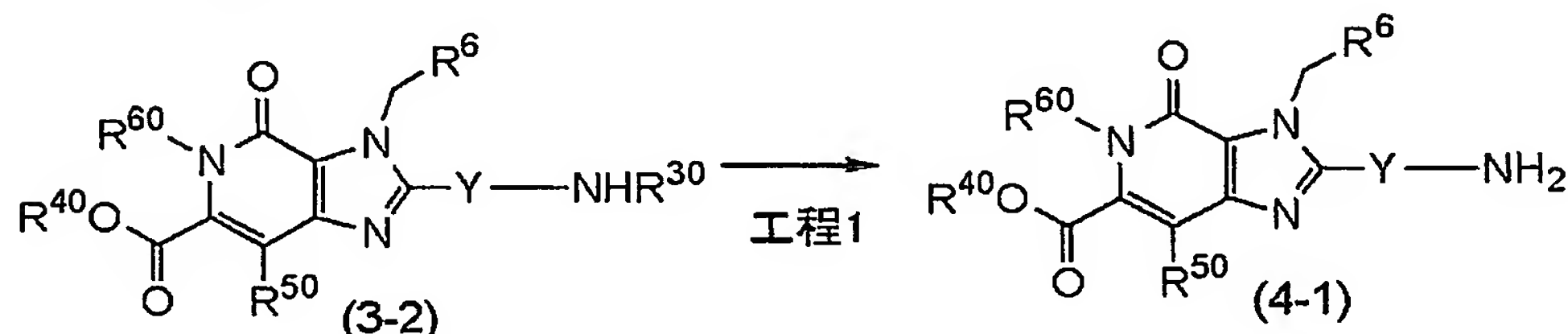
【0120】

### 製造法 4

式 (I) で表される化合物のうち、式 (4-1) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0121】

【化 30】



[式中、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{60}$  は、製造法 3 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

### 1) 工程 1

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (3-2) から化合物 (4-1) を製造することができる。

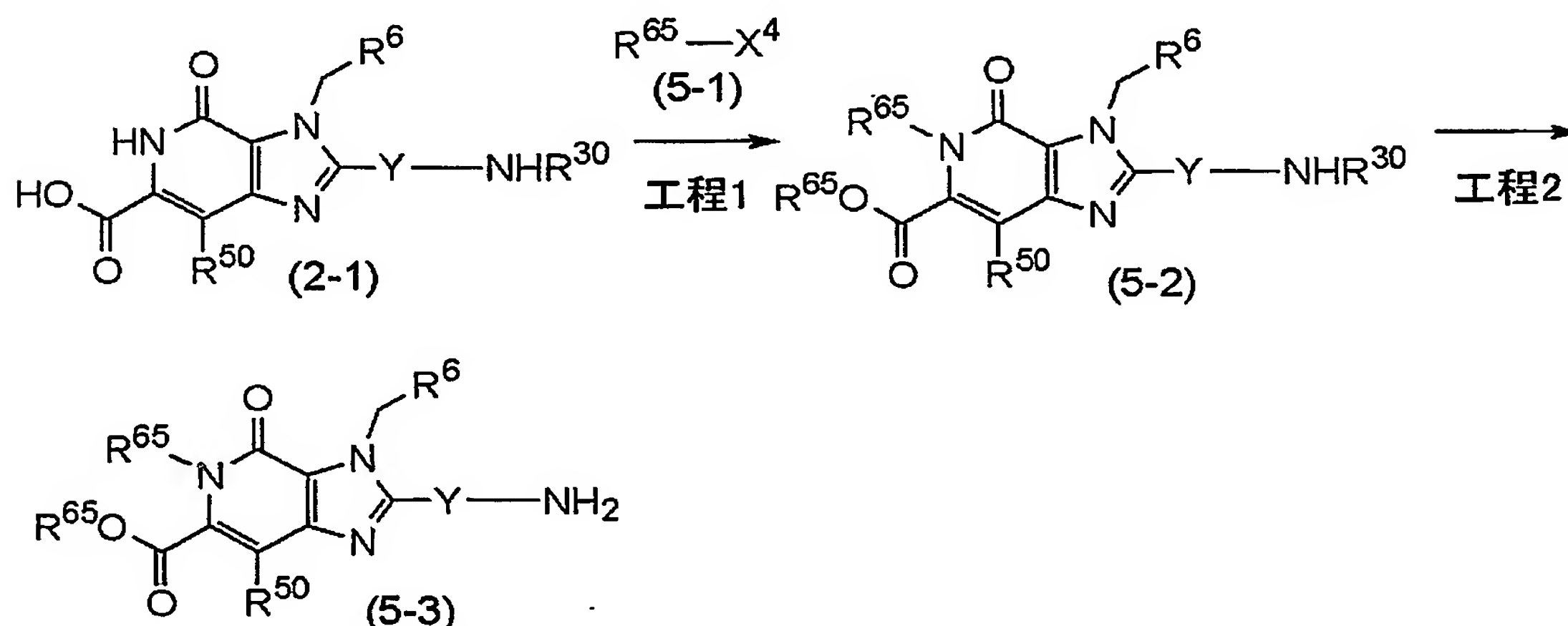
【0122】

### 製造法 5

式 (I) で表される化合物のうち、式 (5-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0123】

【化 31】



[式中、 $R^{30}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{65}$  は、項 [1] 記載の  $R^1$  における「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 $X^4$  は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または  $p$ -トルエンスルホニルオキシ等）を表し、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

### 1) 工程 1

製造法 3 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2-1) から化合物 (5-2) を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-2) から化合物 (5-3) を製造することができる。

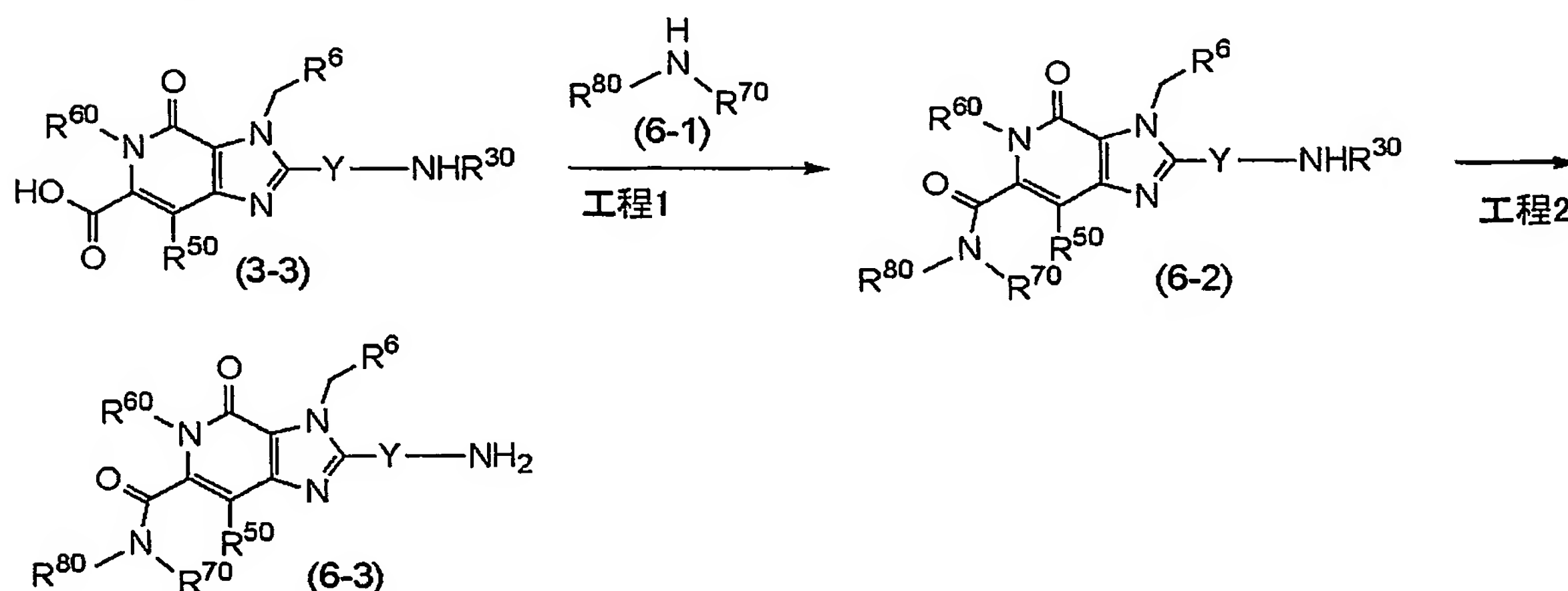
【0124】

## 製造法 6

式 (I) で表される化合物のうち、式 (6-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0125】

【化 3 2】



[式中、R<sup>30</sup> および R<sup>50</sup> は、製造法 1 記載と同義であり、R<sup>60</sup> は、製造法 3 記載と同義であり、R<sup>80</sup> R<sup>70</sup> NC(O) は、項 [1] 記載の R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> における「置換されてもよいカルバモイル基」を表し、R<sup>6</sup> および Y は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (3-3) から化合物 (6-2) を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (6-2) から化合物 (6-3) を製造することができる。

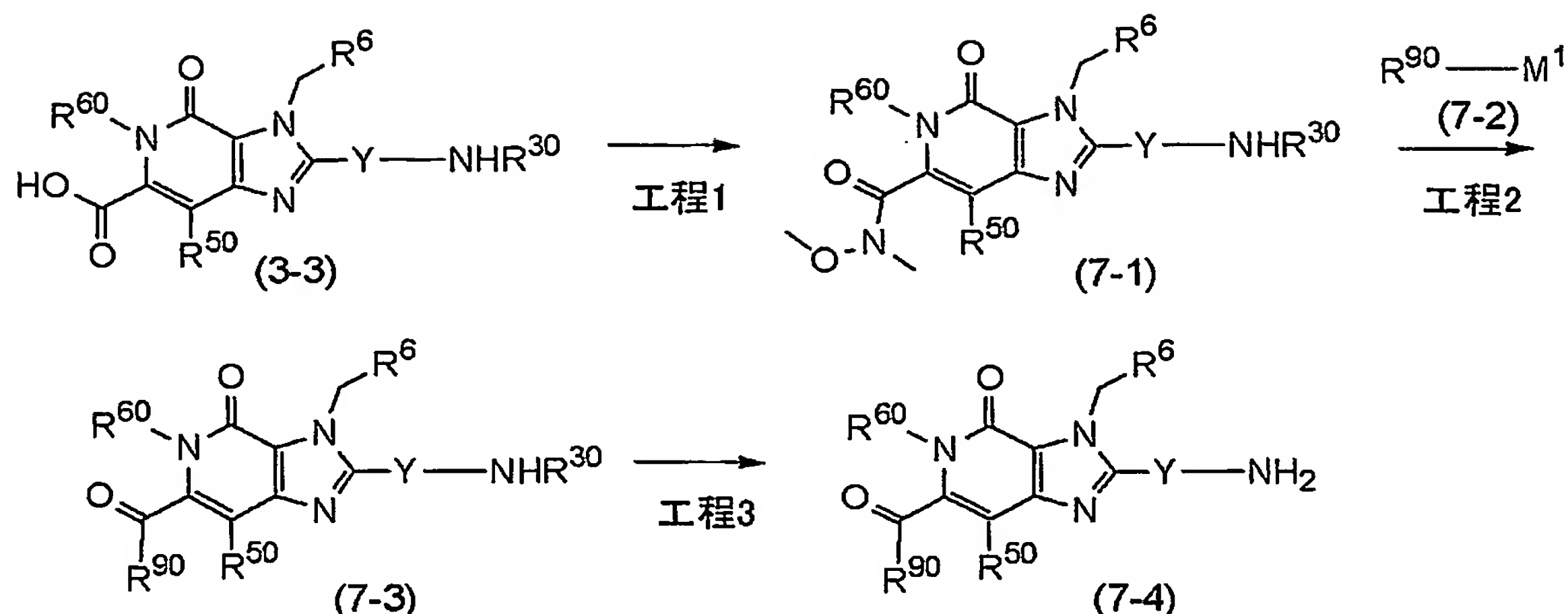
【0126】

## 製造法 7

式 (I) で表される化合物のうち、式 (7-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0127】

## 【化 3 3】



[式中、 $R^{30}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{60}$  は、製造法 3 記載と同義であり、 $M^1$  は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表し、 $C(O)R^{90}$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよいアルキルカルボニル基」、「置換されてもよいアロイル基」、または「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」を表し、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1 ~ 工程 2

文献 (例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001) および Tetrahedron Letters 42, 3763 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (3-3) から化合物 (7-3) を製造することができる。化合物 (7-2) は、市販品を用いるか、実験化学講座 (日本化学会編、丸善) 25 巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 2) 工程 3

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (7-3) から化合物 (7-4) を製造することができる。

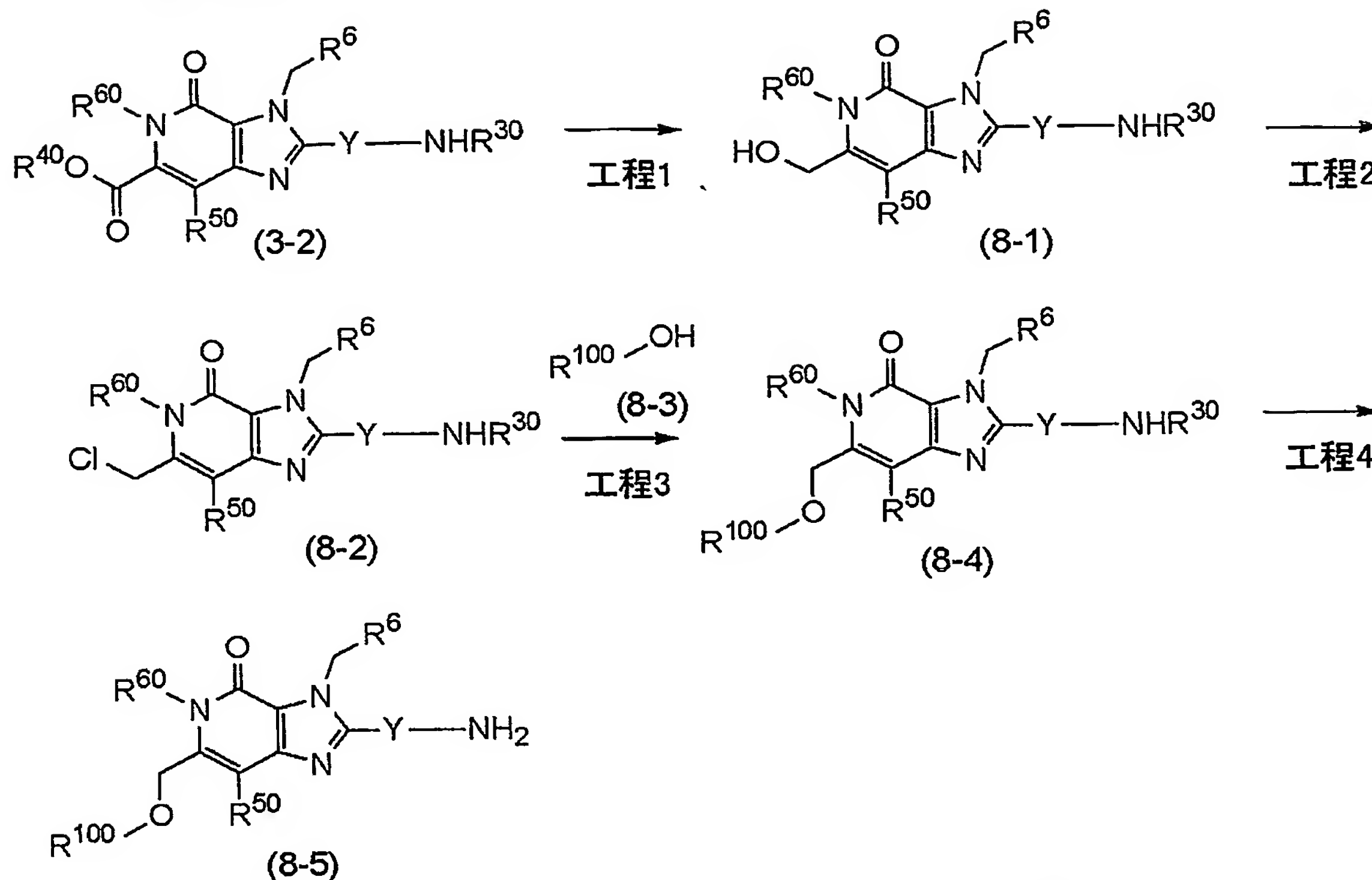
## 【0128】

## 製造法 8

式 (I) で表される化合物のうち、式 (8-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0129】

## 【化 3 4】



[式中、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{60}$  は、製造法 3 記載と同義であり、 $R^{100}O$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよいアルキル基」における置換基として示される「置換されてもよいアリールオキシ基」または「置換されてもよいアルコキシ基」を表し、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻、22巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(3-2)から化合物(8-1)を製造することができる。

## 2) 工程 2

実験化学講座(日本化学会編、丸善)19巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-1)から化合物(8-2)を製造することができる。

## 3) 工程 3

実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-2)から化合物(8-4)を製造することができる。

## 4) 工程 4

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-4)から化合物(8-5)を製造することができる。

## 【0130】

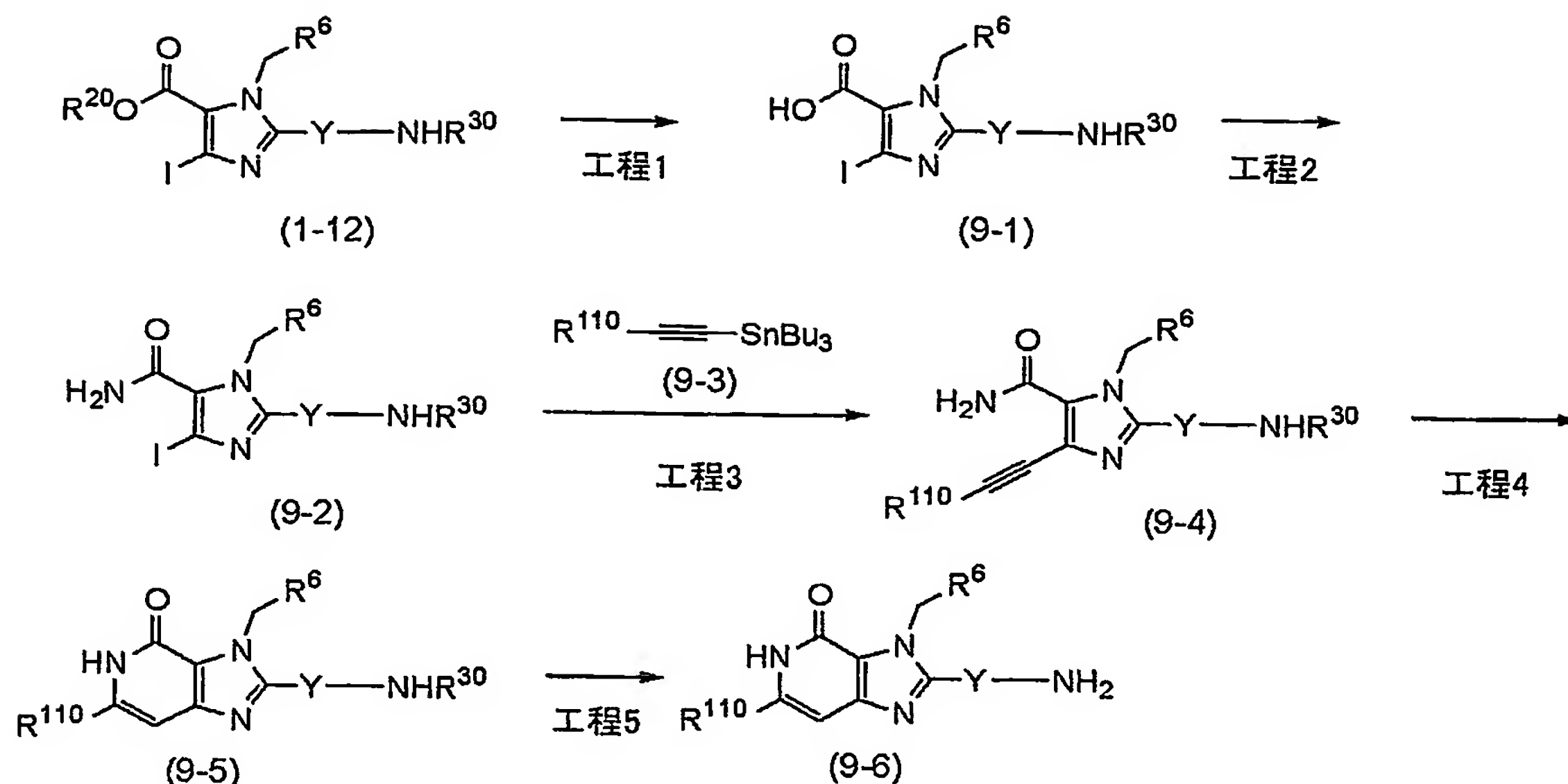
## 製造法 9

式(I)で表される化合物のうち、式(9-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0131】



## 【化 35】



[式中、 $R^{20}$  および  $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{110}$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される水素原子、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、もしくはトリメチルシリル基を表す。]

## 1) 工程 1

製造法 1 における工程 9 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-12) から化合物 (9-1) を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 2 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (9-1) から化合物 (9-2) を製造することができる。

## 3) 工程 3 ~ 4

文献 (例えば、Chem. Pharm. Bull. 44, 288 (1996)、J. Med. Chem. 34, 778 (1991) および Tetrahedron 49, 557 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (9-2) から化合物 (9-5) を製造することができる。また、工程 3 については、文献 (例えば、Chem. Rev. 103, 1979 (2003) および Chem. Rev. 103, 1875 (2003) 等) に記載された製造法を参考にすることもできる。

## 4) 工程 5

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (9-5) から化合物 (9-6) を製造することができる。

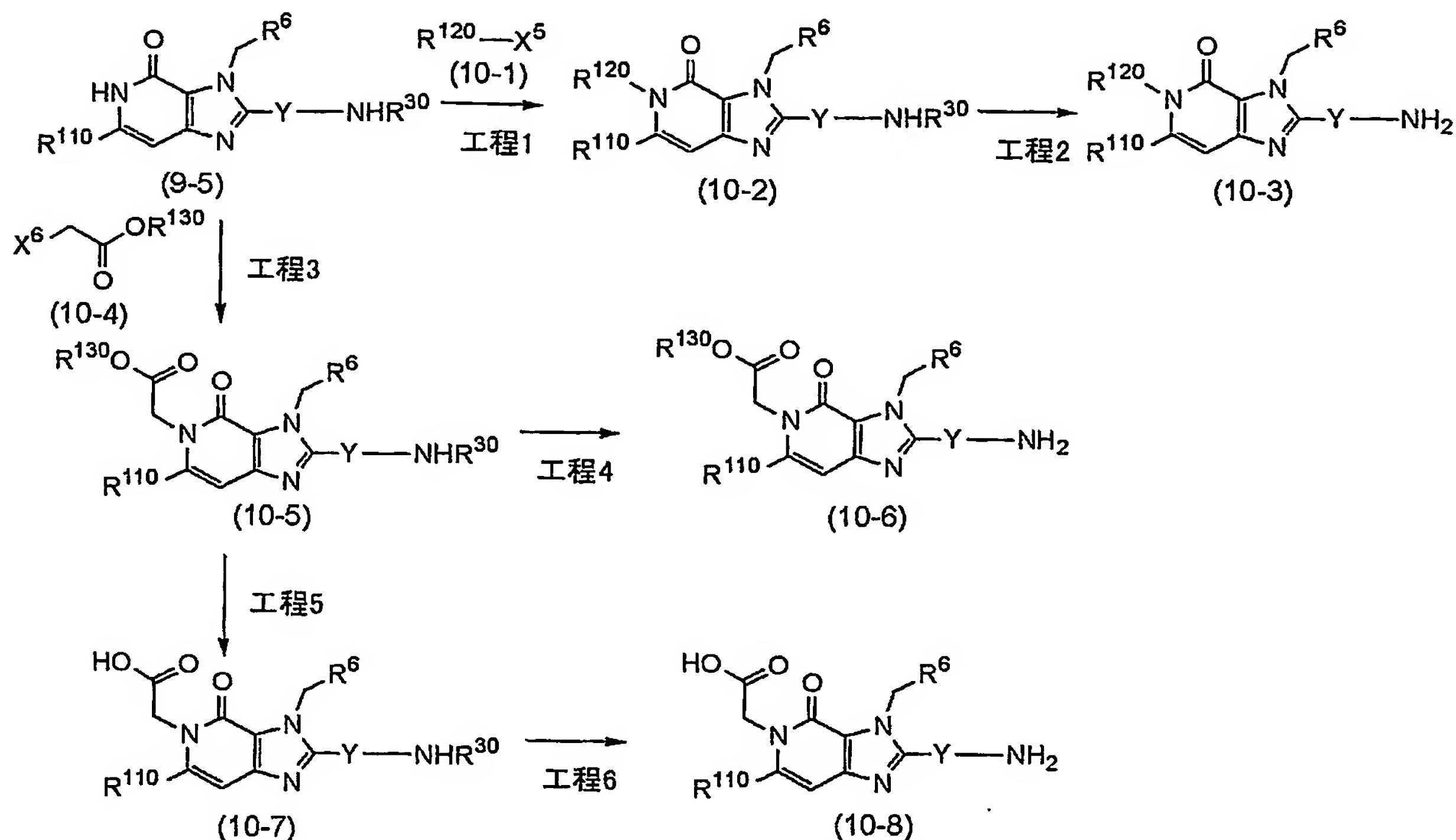
## 【0132】

## 製造法 10

式 (I) で表される化合物のうち、式 (10-3)、式 (10-6) および式 (10-8) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0133】

## 【化 3 6】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{120}$  は、メチル、エチル、プロピル、または 2-プロピルを表し、 $R^{130}$  は、メチルまたはエチルを表し、 $X^5$  および  $X^6$  は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または p-トルエンスルホニルオキシ等）を表し、 $R^{110}$  は、製造法 9 記載と同義であり、 $R^6$  および Y は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 3 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (9-5) から化合物 (10-2) を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-2) から化合物 (10-3) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 3 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (9-5) から化合物 (10-5) を製造することができる。

## 4) 工程 4

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-5) から化合物 (10-6) を製造することができる。

## 5) 工程 5

製造法 1 における工程 9 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-5) から化合物 (10-7) を製造することができる。

## 6) 工程 6

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-7) から化合物 (10-8) を製造することができる。

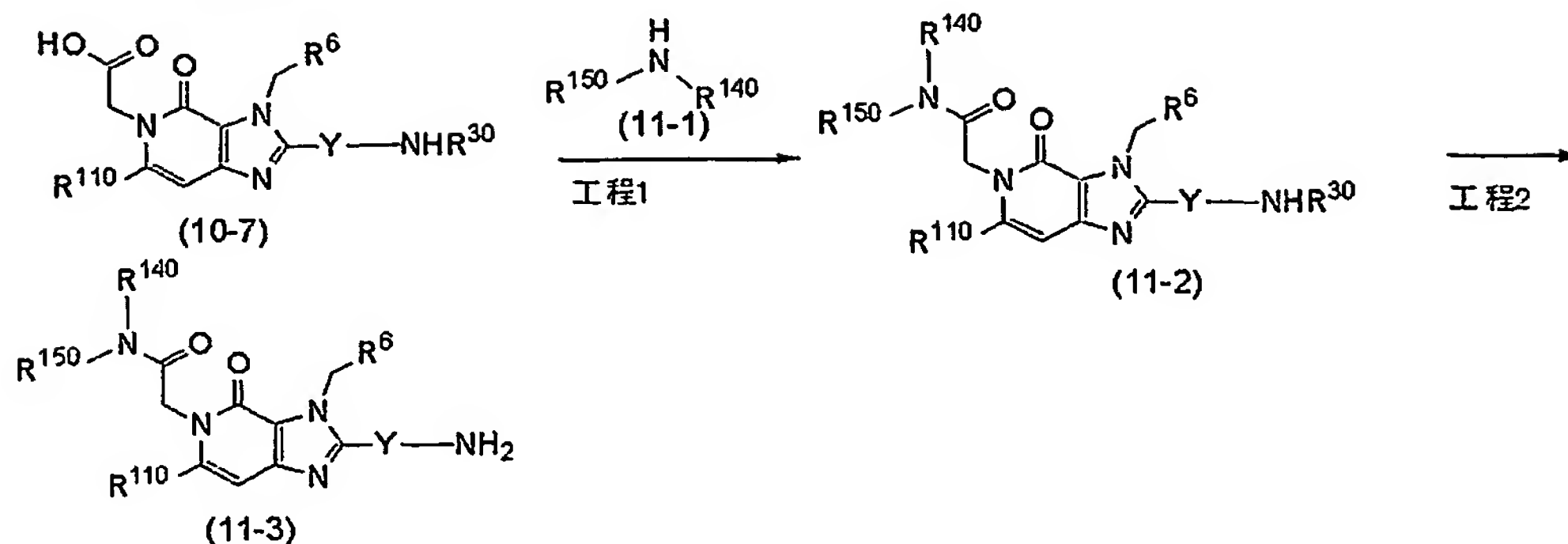
## 【0134】

## 製造法 11

式 (I) で表される化合物のうち、式 (11-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0135】

## 【化 37】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{140} R^{150} NC(O)$  は、項 [1] 記載の  $R^1$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として示される「置換されてもよいカルバモイル基」を表し、 $R^{110}$  は、製造法 9 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 6 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-7) から化合物 (11-2) を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (11-2) から化合物 (11-3) を製造することができる。

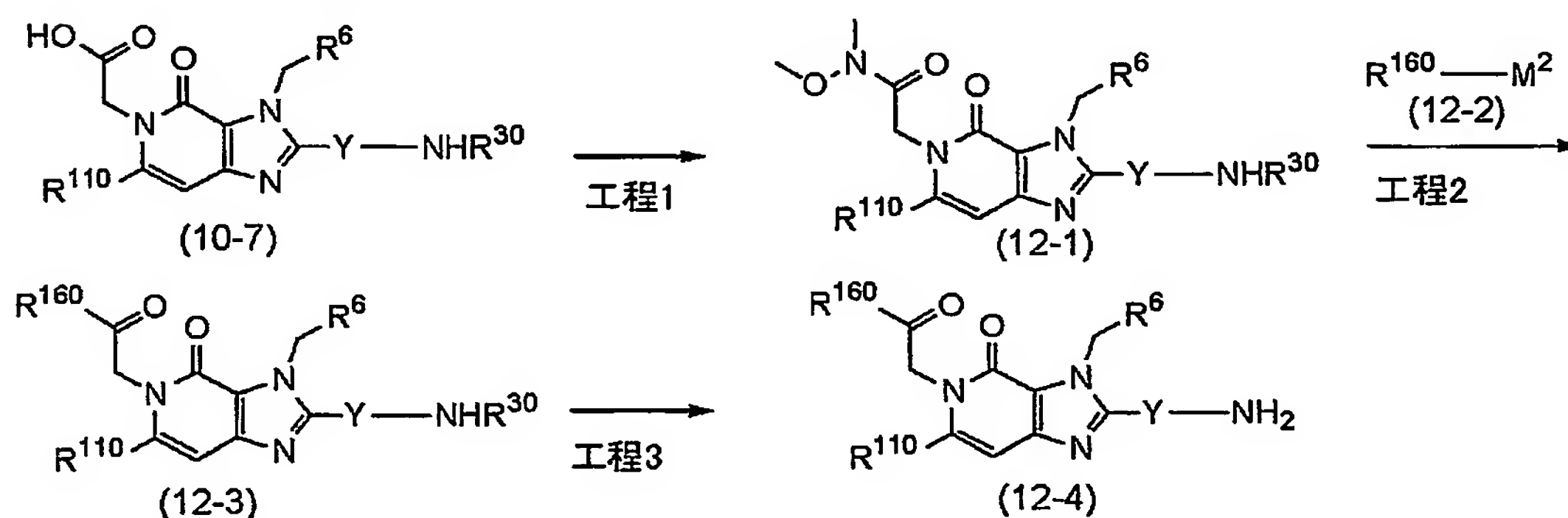
## 【0136】

## 製造法 12

式 (I) で表される化合物のうち、式 (12-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0137】

## 【化 38】



[式中、 $M^2$  は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムプロマイドを表し、 $C(O)R^{160}$  は、項 [1] 記載の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として示される「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」を表し、 $R^{110}$  は、製造法 9 記載と同義であり、式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1～工程 2

製造法 7 における工程 1～工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-7) から化合物 (12-3) を製造することができる。化合物 (12-2) は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 2) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-3)から化合物(12-4)を製造することができる。

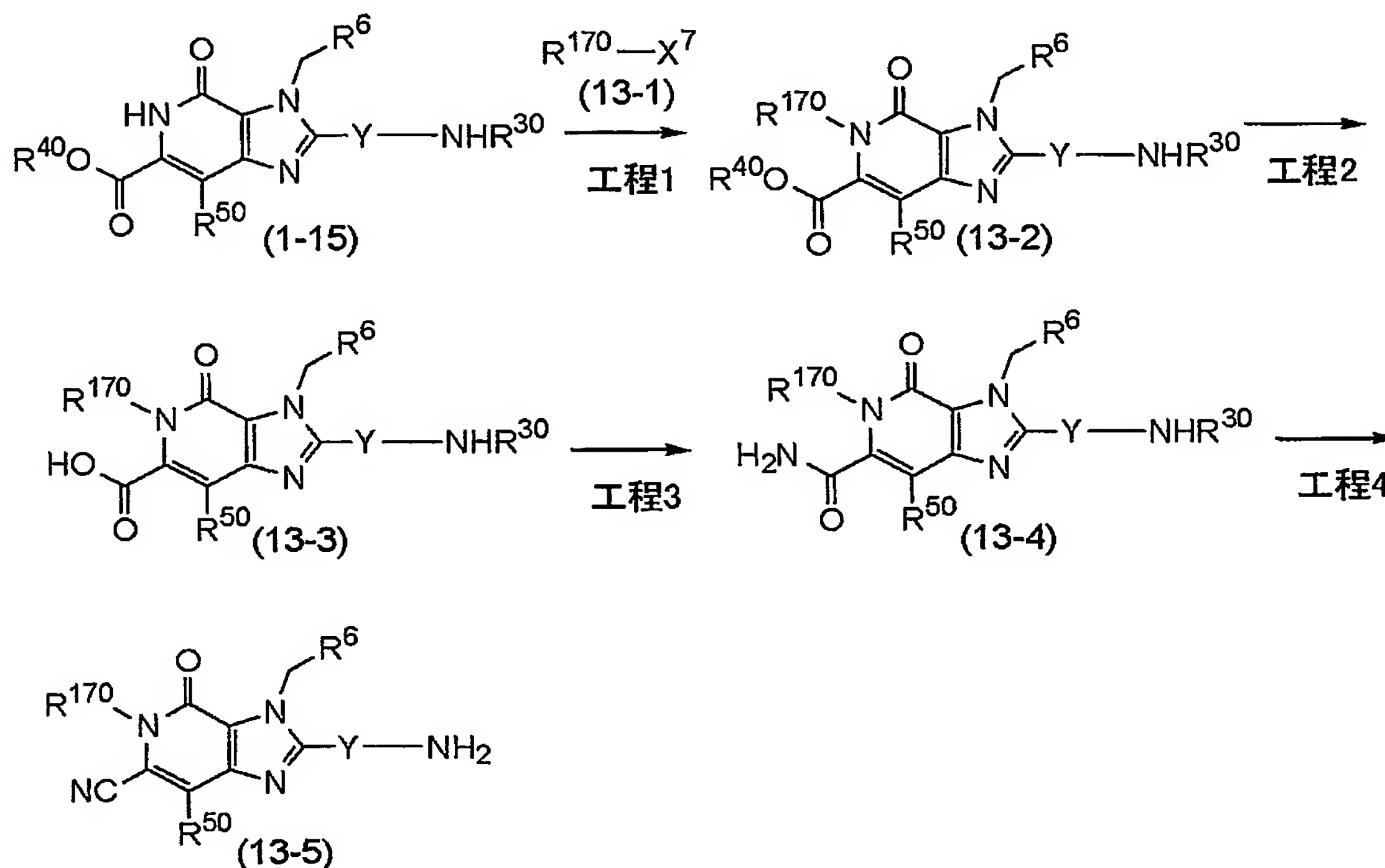
【0138】

## 製造法13

式(I)で表される化合物のうち、式(13-5)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0139】

【化39】



[式中、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{50}$  は、製造法1記載と同義であり、 $R^{170}$  は、項[1]記載の  $R^1$  における「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 $X^7$  は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または  $p$ -トルエンスルホニルオキシ等）を表し、 $R^6$  および  $Y$  は、項[1]記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法3における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(1-15)から化合物(13-2)を製造することができる。

## 2) 工程2

製造法1における工程9に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-2)から化合物(13-3)を製造することができる。

## 3) 工程3

製造法2における工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-3)から化合物(13-4)を製造することができる。

## 4) 工程4

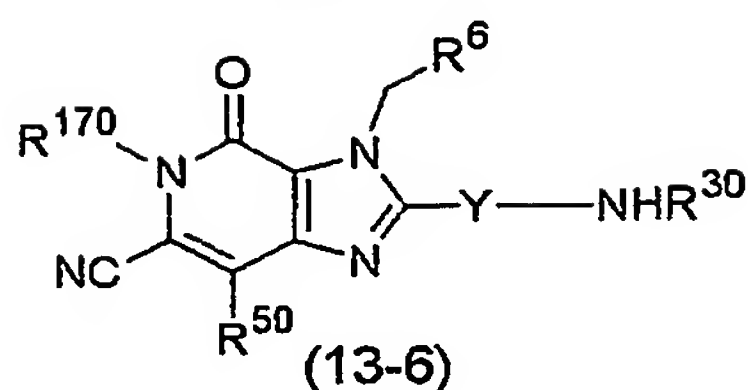
製造法2における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(13-4)から化合物(13-5)を製造することができる。

本工程において、化合物(13-5)が  $R^{30}$  で保護された式

【0140】



## 【化 4 0】



[式中、 $R^{30}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{170}$  は、製造法 13 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。] で表される化合物 (13-6) が生成した場合には、製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-6) から化合物 (13-5) を製造することができる。

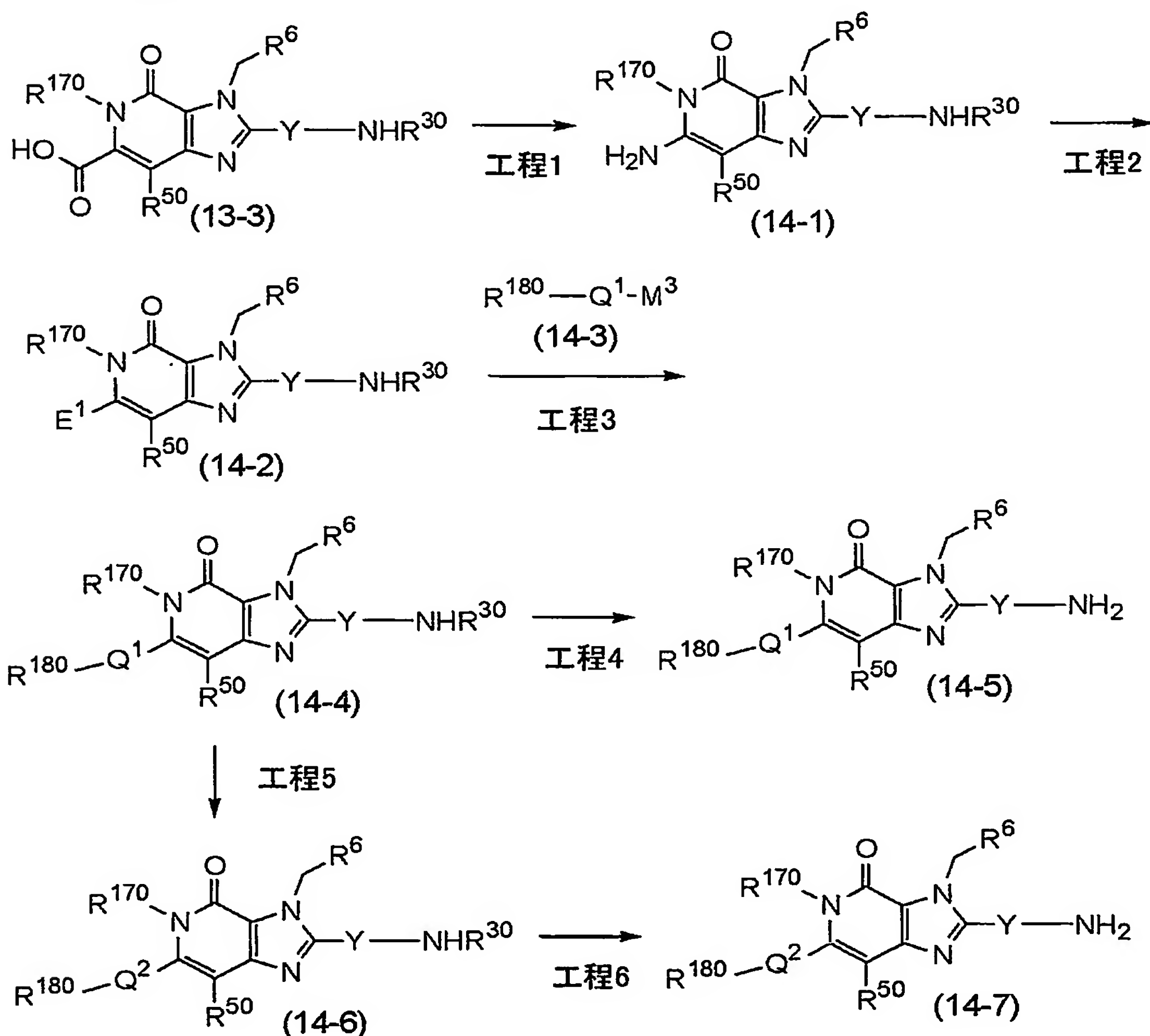
## 【0141】

## 製造法 14

式 (I) で表される化合物のうち、式 (14-5) および式 (14-7) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0142】

## 【化 4 1】



[式中、 $R^{30}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{170}$  は、製造法 13 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義であり、 $R^{180}-Q^1$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{180}-Q^2$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよい

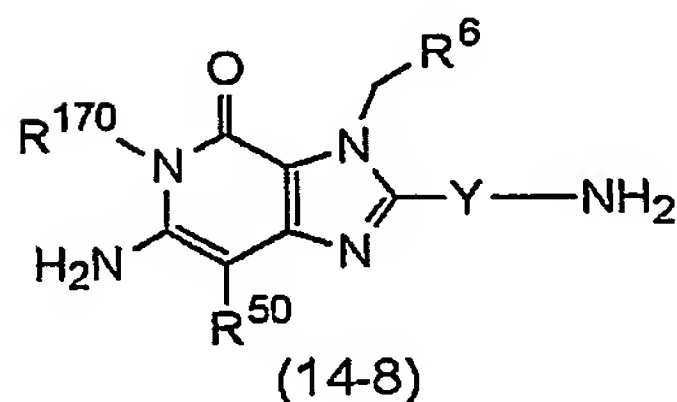
「アリールスルホニル基」を表し、 $E^1$  は、塩素原子または臭素原子を表し、 $M^3$  は、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムを表す。]

#### 1) 工程 1

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) および Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-3) から化合物 (14-1) を製造することができる。本工程において、化合物 (14-1) の  $R^{30}$  における Boc が脱保護された式

【0143】

【化42】



[式中、 $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{170}$  は、製造法 13 記載と同義であり、 $R^6$  および Y は、項 [1] 記載と同義である。] で表される化合物 (14-8) が生成した場合には、以下の方法によって、化合物 (14-1) を製造することができる。すなわち、化合物 (14-8) と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。二炭酸ジ-tert-ブチルの使用量としては、化合物 (14-8) に対し、通常 3 ~ 6 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフランまたは 1,4-ジオキサン等) が挙げられる。反応温度としては、約  $-10^\circ\text{C}$  ~ 約  $40^\circ\text{C}$  の範囲から選択される。

#### 2) 工程 2

文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) および Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-1) から化合物 (14-2) を製造することができる。本工程において、化合物 (14-2) の Boc 基が脱保護された場合には、製造法 14 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、Boc 化を行い、化合物 (14-2) を製造することができる。

#### 3) 工程 3

文献 (例えば、Heterocycles 52, 253 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-2) から化合物 (14-4) を製造することができる。

#### 4) 工程 4

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-4) から化合物 (14-5) を製造することができる。

#### 5) 工程 5

化合物 (14-4) の  $Q^1$  が硫黄原子の場合、文献 (例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989) および Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-4) の  $Q^1$  をスルホキサイドに変換した化合物 (14-6) を製造することができる。

#### 6) 工程 6

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-6) から化合物 (14-7) を製造することができる。

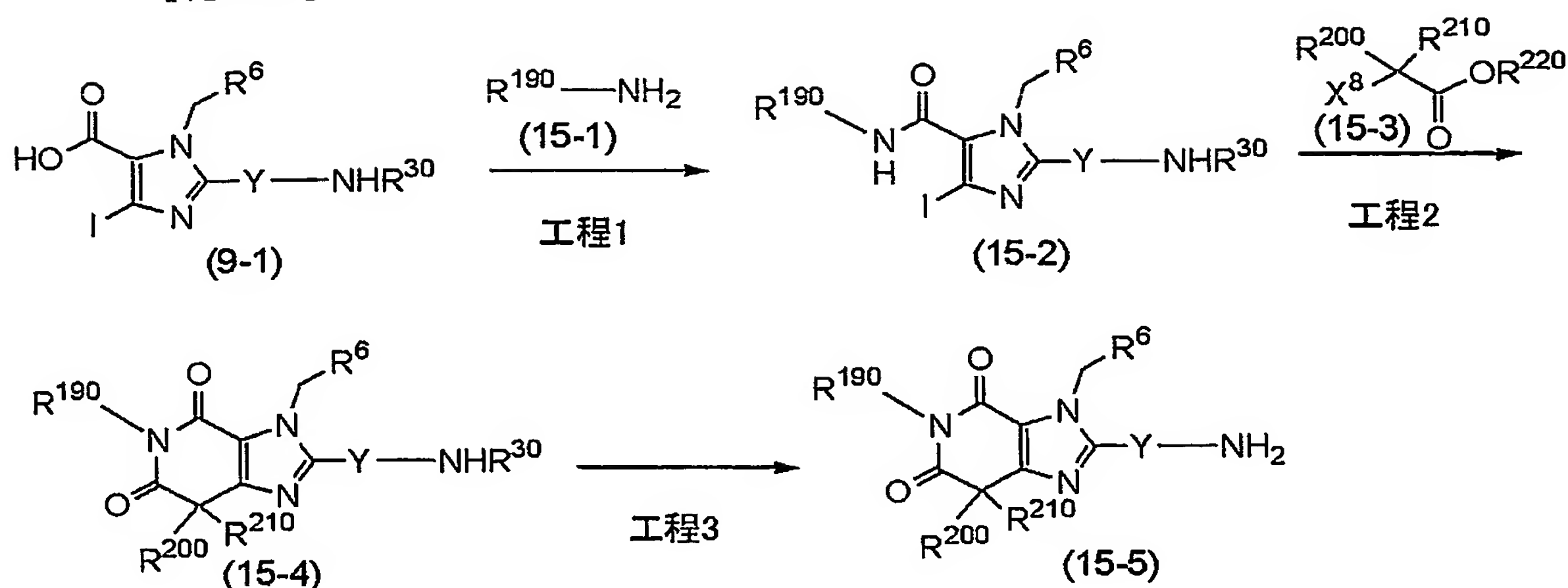
【0144】

#### 製造法 15

式 (I) で表される化合物のうち、式 (15-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0145】

【化43】



[式中、R<sup>30</sup>は、製造法1記載と同義であり、R<sup>190</sup>は、項[1]記載のR<sup>1</sup>として表される「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、R<sup>200</sup>およびR<sup>210</sup>は、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、メチルまたはエチルを表し、X<sup>8</sup>は、塩素原子または臭素原子を表し、R<sup>6</sup>およびYは、項[1]記載と同義である。]

#### 工程1

製造法6における工程1に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(15-2)を製造することができる。

#### 2) 工程2

文献(例えば、Chem. Pharm. Bull. 40, 982 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(15-4)を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(15-4)から化合物(15-5)を製造することができる。

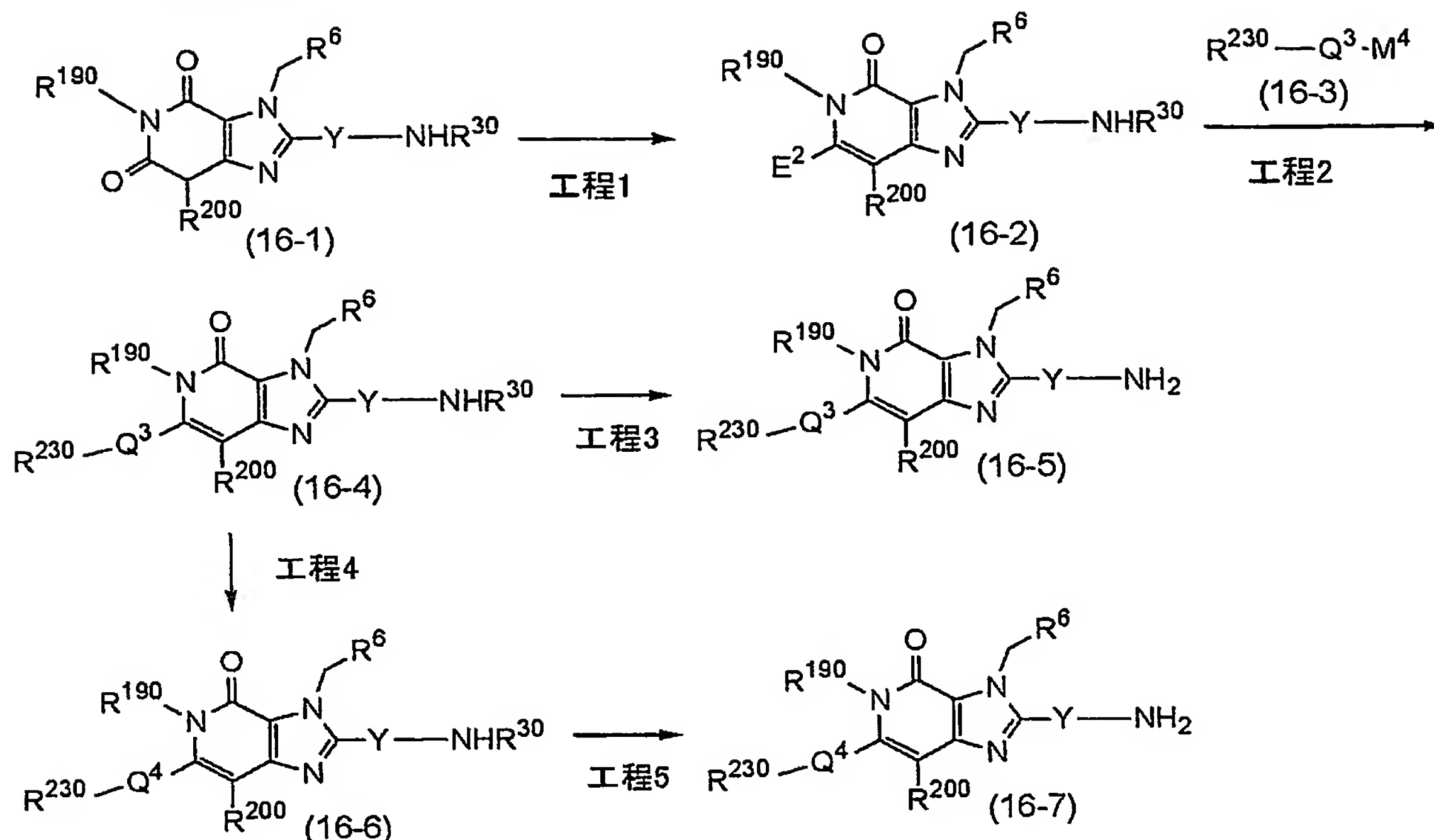
【0146】

#### 製造法16

式(I)で表される化合物のうち、式(16-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0147】

## 【化44】



[式中、化合物(16-1)は、製造法15記載の化合物(15-4)の $R^{210}$ が、水素原子であるものを表し、 $R^{30}$ は、製造法1記載と同義であり、 $R^{190}$ は、製造法15記載と同義であり、 $R^6$ および $Y$ は、項[1]記載と同義であり、 $R^{230}-Q^3$ は、項[1]記載の $R^2$ および $R^3$ として表される「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{230}-Q^4$ は、項[1]記載の $R^2$ および $R^3$ として表される置換されてもよい「アリールスルホニル基」を表し、 $E^2$ は、塩素原子または臭素原子を表し、 $M^4$ は、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムを表す。]

## 1) 工程1

文献(例えば、Heterocycles 37, 1147 (1994)、J. Heterocycl. Chem. 34, 659 (1997)、Tetrahedron 54, 9207 (1998)、Chem. Pharm. Bull. 40, 846 (1992)、Tetrahedron Lett. 25, 5043 (1984)およびTetrahedron Lett. 25, 4007 (1984)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-1)から化合物(16-2)を製造することができる。

## 2) 工程2

文献(例えば、Heterocycles 52, 253 (2000)、Tetrahedron Lett. 33, 2027 (1992)およびSynthesis 11, 921 (1980)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-2)から化合物(16-4)を製造することができる。

## 3) 工程3

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-4)から化合物(16-5)を製造することができる。

## 4) 工程4

製造法14における工程5に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-4)から化合物(16-6)を製造することができる。

## 5) 工程5

製造法1における工程8に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(16-6)から化合物(16-7)を製造することができる。

## 【0148】

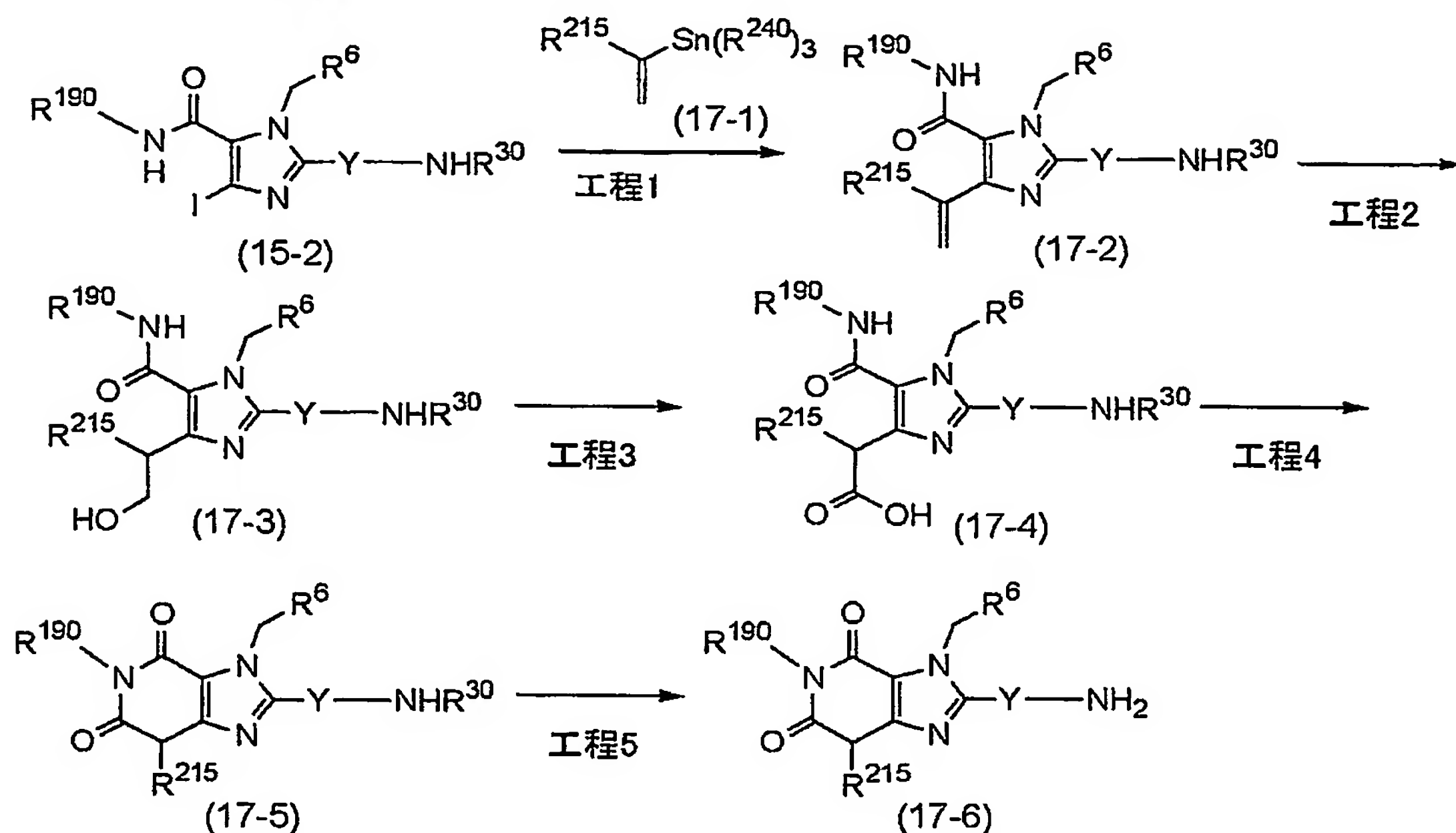
## 製造法17



式 (I) で表される化合物のうち、式 (17-6) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0149】

【化45】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{190}$  は、製造法 15 記載と同義であり、 $R^{215}$  は、水素原子、メチル、エチルまたは項 [1] 記載の  $R^4$  および  $R^5$  として表される「アルコキシカルボニルメチル基」を表し、 $R^{240}$  は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチルを表し、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義である。]

#### 1) 工程 1 ~ 工程 2

文献 (例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 827 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-2) から化合物 (17-3) を製造することができる。

#### 2) 工程 3

文献 (例えば、J. Org. Chem. 68, 4999 (2003) および Organic Process Research & Development 7, 614 (2003) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-3) から化合物 (17-4) を製造することができる。

#### 3) 工程 4

文献 (例えば、J. Am. Chem. Soc. 121 975 (1999)、Synth. Commun. 30, 341 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 1625 (1999) および Sci. Pharm. 69, 161 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-4) から化合物 (17-5) を製造することができる。

#### 4) 工程 5

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-5) から化合物 (17-6) を製造することができる。

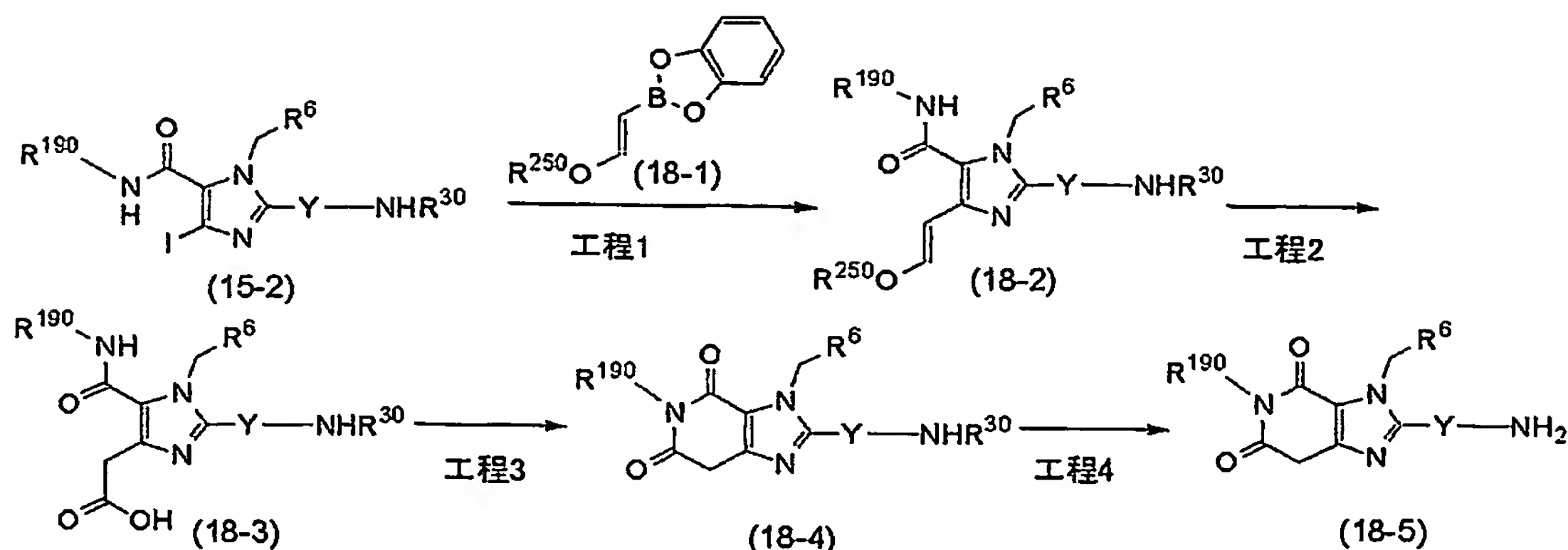
【0150】

#### 製造法 18

式 (I) で表される化合物のうち、式 (18-5) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0151】

## 【化 4 6】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{190}$  は、製造法 15 記載と同義であり、 $R^{250}$  は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチルを表し、 $R^6$  および Y は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば、J. Org. Chem. 47, 2117 (1982) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-2) から化合物 (18-3) を製造することができる。

## 2) 工程 2

文献 (例えば、J. Org. Chem. 61, 3200 (1996) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-2) から化合物 (18-3) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 17 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-3) から化合物 (18-4) を製造することができる。

## 4) 工程 4

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (18-4) から化合物 (18-5) を製造することができる。

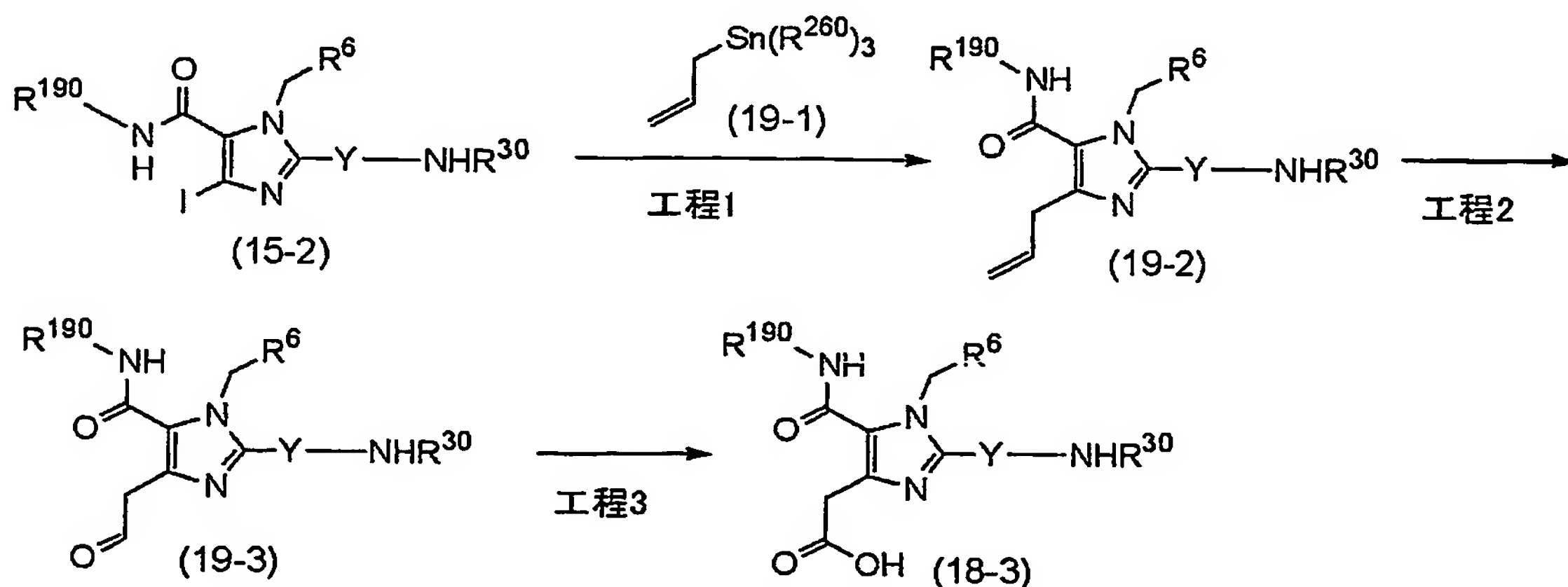
## 【0152】

## 製造法 19

製造法 18 記載の化合物 (18-3) は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0153】

## 【化 4 7】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{190}$  は、製造法 15 記載と同義であり、 $R^{260}$  は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチルを表し、 $R^6$  および Y は、項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば、Angew. Chem. Int Ed. Engl. 25, 508 (1986)、Tetrahedron Lett. 31,

5877 (1990)およびJ. Org. Chem. 66, 9033 (2001) 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(15-2)から化合物(19-2)を製造することができる。

## 2) 工程2~3

実験化学講座22~23巻(丸善、1992年発行)および文献(例えば、Tetrahedron Lett. 44, 5991 (2003)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(19-2)から化合物(18-3)を製造することができる。

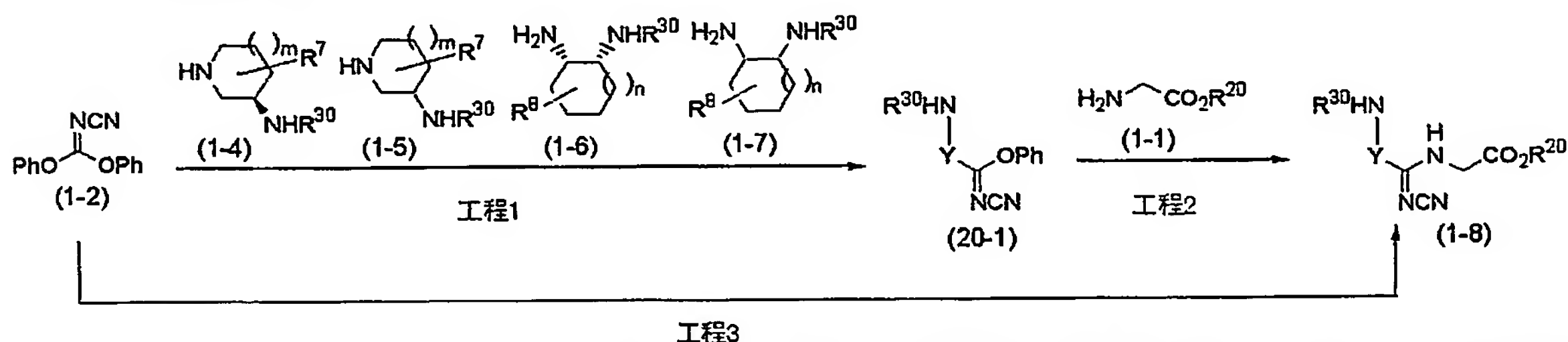
## 【0154】

### 製造法20

製造法1記載の化合物(1-8)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

## 【0155】

### 【化48】



[式中、m、n、 $R^7$ 、 $R^8$  およびYは項[1]記載と同義であり、 $R^{20}$  および $R^{30}$  は、製造法1記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(1-2)から化合物(20-1)を製造することができる。

## 2) 工程2

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(20-1)から化合物(1-8)を製造することができる。

## 3) 工程3

化合物(1-8)は、化合物(1-2)から下記に示すA~Bの反応を行うことによって製造することもできる。

A: 化合物(1-2)を、不活性溶媒中、化合物(1-4)、化合物(1-5)、化合物(1-6)または化合物(1-7)を反応させる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノールまたは2-プロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約0℃~約50℃の範囲から選択することができる。

B: 製造法20における工程3のAにおける反応混合物に対し、塩基および化合物(1-1)を加え、反応させる。塩基としては、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、4-(ジメチルアミノ)ピリジンまたはピコリン等の有機塩基類等が挙げられる。好適には、トリエチルアミン等が挙げられる。化合物(1-1)の使用量としては、化合物(1-2)に対して通常3~10当量の範囲から選択される。塩基の使用量としては、化合物(1-2)に対して通常5~15当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃~約150℃の範囲から選択することができる。

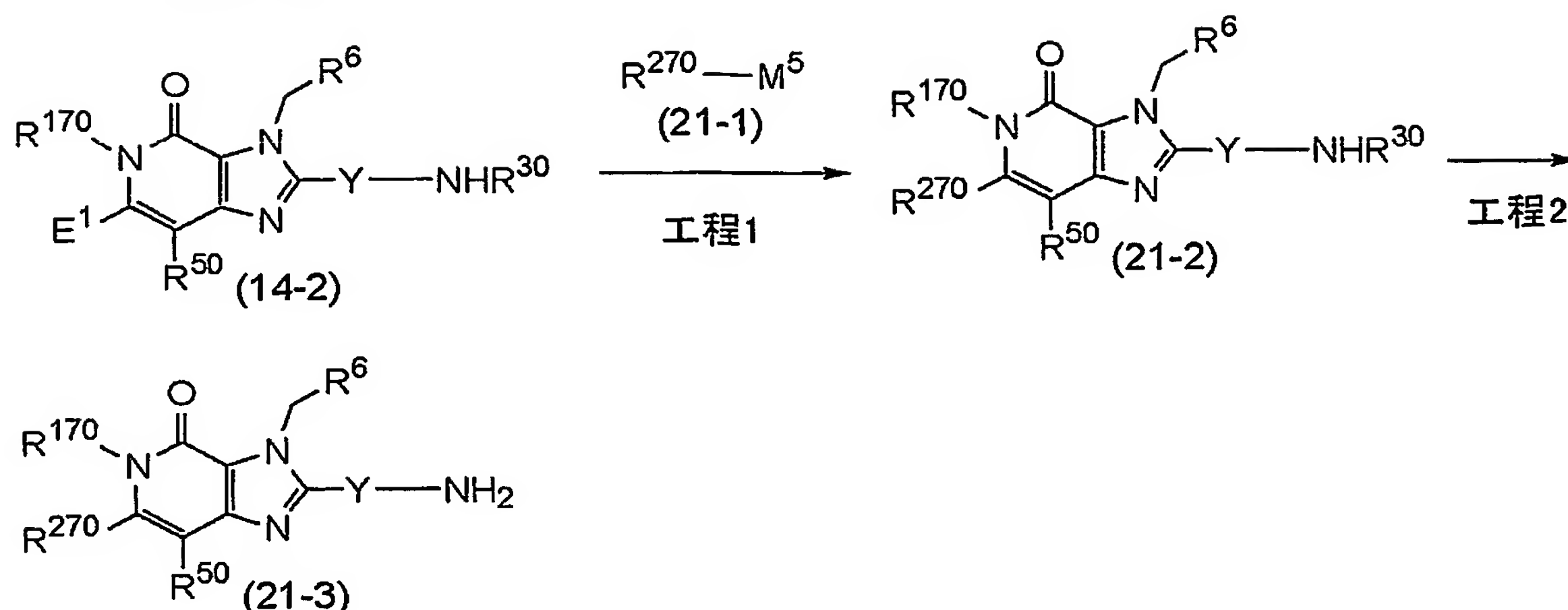
## 【0156】

### 製造法21

式(I)で表される化合物のうち、式(21-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0157】

## 【化 4 9】



[式中、 $E^1$  は、塩素原子または臭素原子を表し、 $R^{170}$  は、製造法 13 記載と同義であり、 $R^{30}$  および  $R^{50}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義であり、 $R^{270}$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」を表し、 $M^5$  は、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボランまたは  $B(OR^{280})_2$  ( $R^{280}$  は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す)を表す。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば、Angew. Chem. Int Ed. Engl. 25, 508 (1986)、Chem. Rev. 95, 2457 (1995)、Org. Lett. 26, 4263 (2001)、Tetrahedron 58, 10137 (2002) および J. Org. Chem. 66, 9033 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (14-2) から化合物 (21-2) を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 記載の工程 8 と同様な方法によって、化合物 (21-2) から化合物 (21-3) を製造することができる。

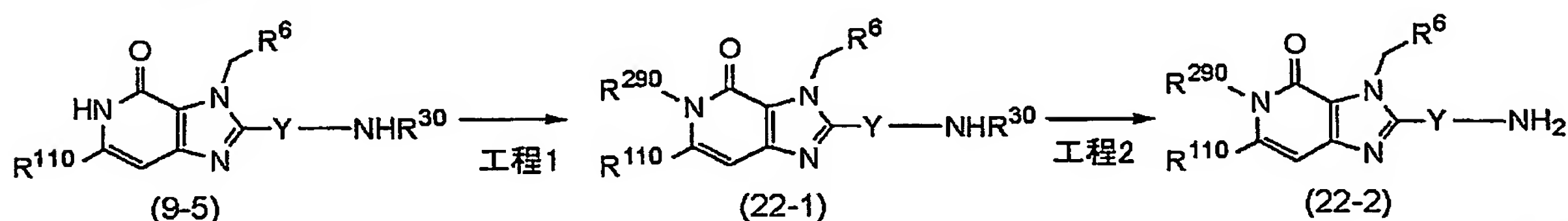
## 【0158】

## 製造法 22

式 (I) で表される化合物のうち、式 (22-2) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0159】

## 【化 5 0】



[式中、 $R^{110}$  は、製造法 9 記載と同義であり、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義であり、 $R^{290}$  は、項 [1] 記載の  $R^1$  として表される「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば、Tetrahedron 55, 12757 (1999)、Tetrahedron Lett. 43, 3091 (2002) および Chem. Pharm. Bull. 45, 719 (1997)、等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (9-5) から化合物 (22-1) を製造することができる。

## 2) 工程 2



製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(22-1)から化合物(22-2)を製造することができる。

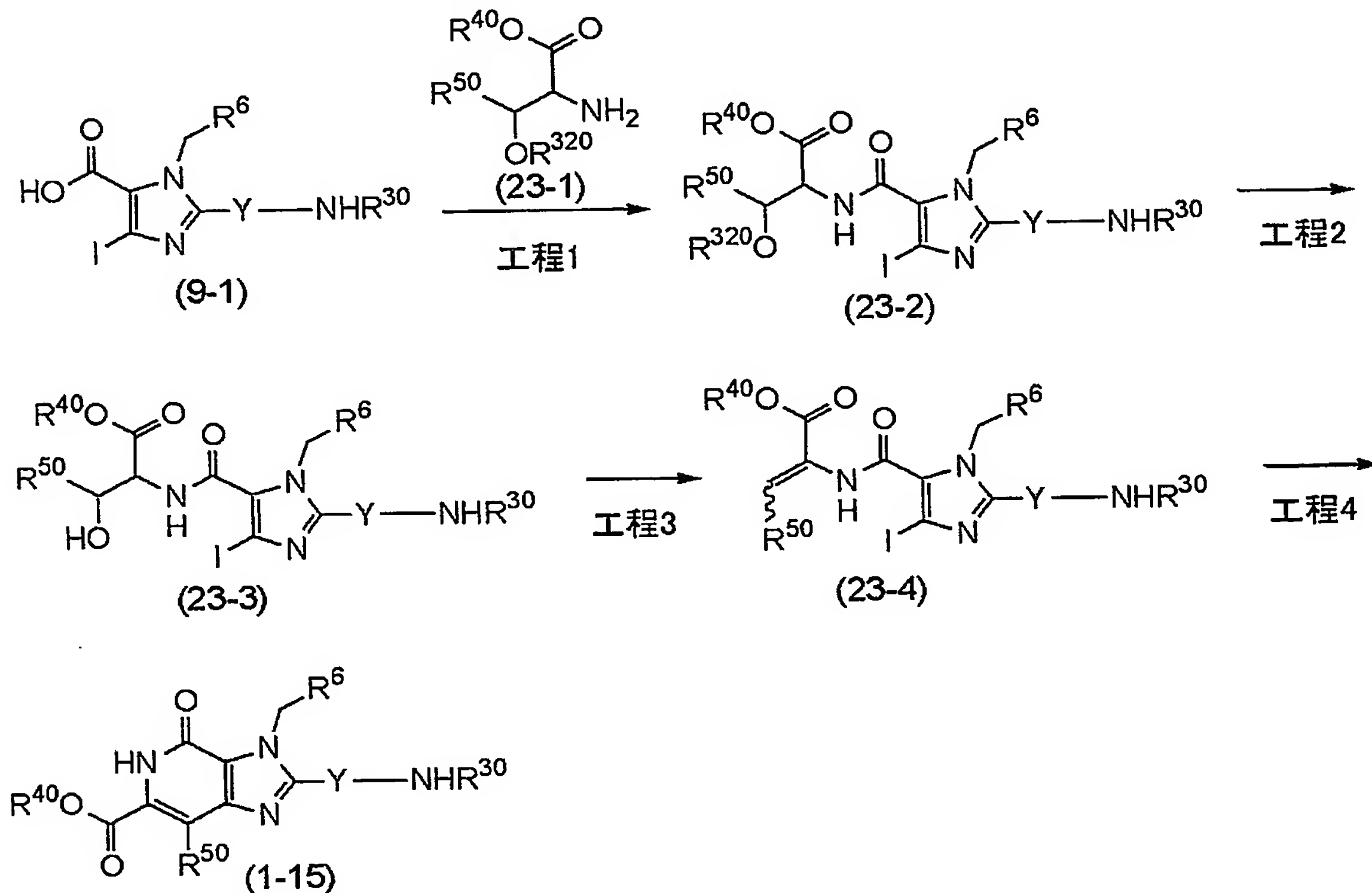
【0160】

製造法23

製造法1記載の化合物(1-15)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

【0161】

【化51】



[式中、 $R^6$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{50}$  は製造法1記載と同義であり、 $R^{320}$  は、ベンジル、アセチル、またはベンゾイルを表す。]

1) 工程1

製造法6記載の工程1と同様な方法によって、化合物(9-1)から化合物(23-2)を製造することができる。

2) 工程2

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)等)に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物(23-2)から化合物(23-3)を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えば、Eur. J. Org. Chem. 45 (2001)、Tetrahedron Letters 43, 8679 (2002)、Synthesis 201 (2003)、J. Am. Chem. Soc. 121, 6100 (1999)、Tetrahedron Letters 33, 8145 (1992)、Tetrahedron Letters 22, 4817 (1981)およびJ. Org. Chem. 45, 3131 (1980)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-3)から化合物(23-4)を製造することができる。

4) 工程4

文献(例えば、Org. React. 27, 345 (1982)、Heterocycles 48, 2543 (1998)およびTetrahedron, 58, 6673 (2002)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(23-4)から化合物(1-15)を製造することができる。

【0162】

## 製造法 24

化合物 (1-5) は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0163】

【化52】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^7$  および  $m$  は項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば、J. Org. Chem. 58, 879 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (23-1) から化合物 (1-5) を製造することができる。

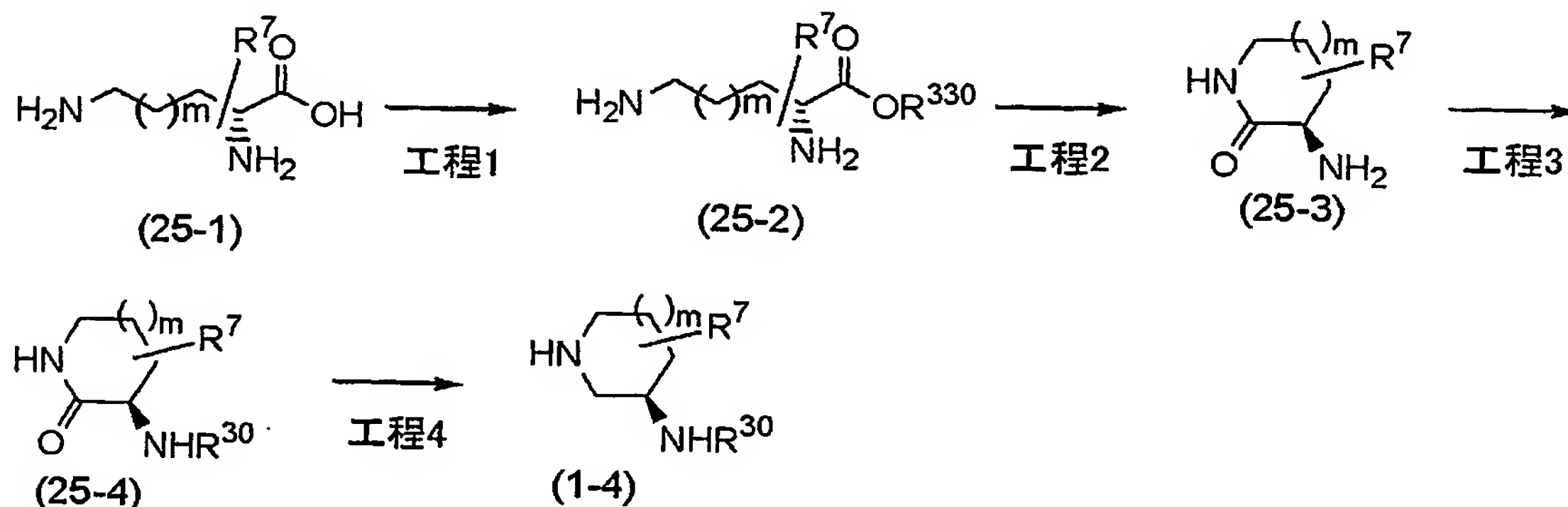
【0164】

## 製造法 25

化合物 (1-4) は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0165】

【化53】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^7$  および  $m$  は項 [1] 記載と同義であり、 $R^{330}$  は、メチルまたはエチルを表す。]

## 1) 工程 1

化合物 (25-2) は、アルコール系溶媒中、化合物 (25-1) を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタノールまたはエタノールが挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物 (25-1) に対し通常 2 ~ 10 当量の範囲から選択される。反応温度としては、約 -90℃ ~ 約 30℃ の範囲から選択することができる。

【0166】

## 2) 工程 2

化合物 (25-3) は、水溶媒中、化合物 (25-2) を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約 30℃ ~ 約 100℃ の範囲から選択することができる。

【0167】

## 3) 工程 3

文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) など) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (25-3) から化合物 (25-4) を製造することができる。

【0168】

## 4) 工程 4

化合物(1-4)は、不活性溶媒中、化合物(25-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはジボラン等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合は約-20℃~約40℃の範囲から選択され、ジボランを用いる場合は約50℃~約80℃の範囲から選択される。

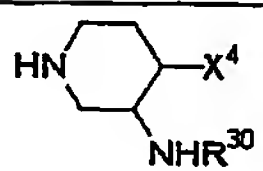
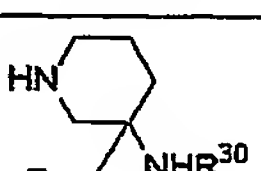
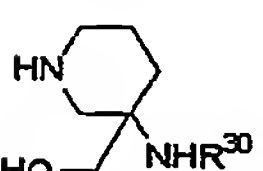
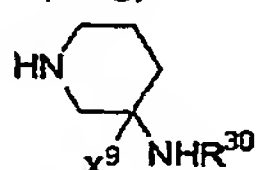
【0169】

## 製造法 26

化合物(1-5)の具体的な例として、化合物(1-5a)から化合物(1-5j)の合成例を以下に示す。化合物(1-5a)から化合物(1-5j)は、薬学上許容される塩を含む。

【0170】

【化54】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-5a): $X^4 = CH_3$ (1-5b): $X^4 = CH_2CH_3$ (1-5c): $X^4 = CH_2CH_2OH$ (1-5d): $X^4 = CH_2CH_2F$ (1-5e): $X^4 = H$	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-5g)	化合物(1-9f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-5f)	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-5h): $X^9 = CH_3$ (1-5i): $X^9 = CH_2CH_3$ (1-5j): $X^9 = CH_2CH_2CH_3$	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

[式中、 $R^{30}$  は、製造法 1 記載と同義である。]

【0171】

化合物(1-5e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-5)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

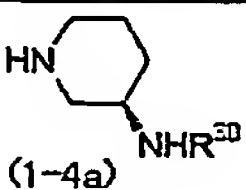
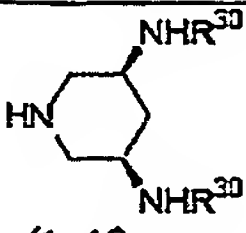
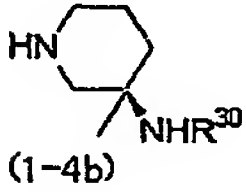
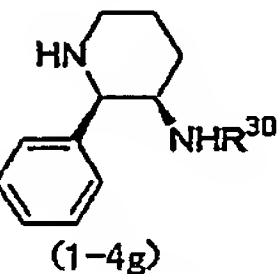
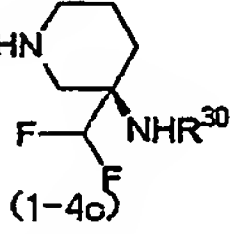
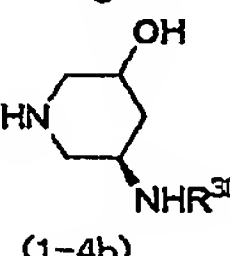
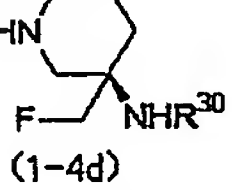
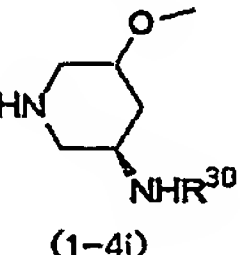
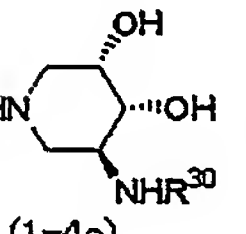
【0172】

## 製造法 27

化合物(1-4)の具体的な例として、化合物(1-4a)から化合物(1-4i)の合成例を以下に示す。化合物(1-4a)から化合物(1-4i)は、薬学上許容される塩を含む。

【0173】

## 【化55】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-4a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-4f)	Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4b)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-4g)	特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4c)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-4h)	Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4d)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)	 (1-4i)	化合物(1-4h)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958), J. Chem. Soc. PT1 499 (1972), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-4e)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)		

[式中、R<sup>30</sup> は、製造法1記載と同義である。]

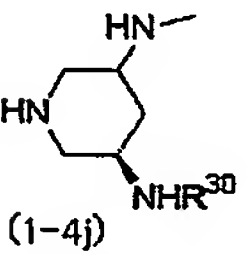
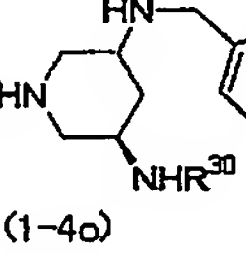
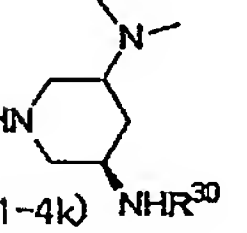
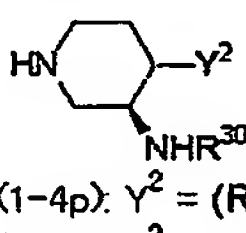
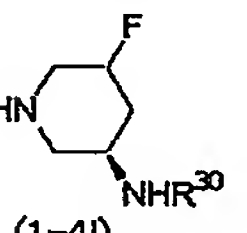
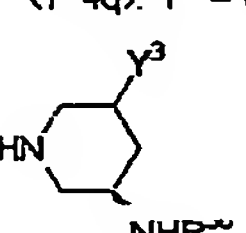
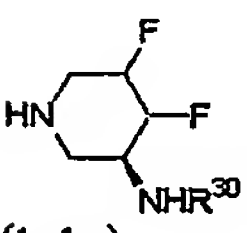
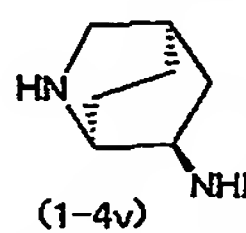
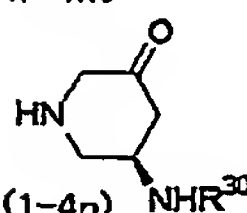
## 【0174】

## 製造法28

化合物(1-4)の具体的な例として、化合物(1-4j)から化合物(1-4v)の合成例を以下に示す。化合物(1-4j)から化合物(1-4v)は、薬学上許容される塩を含む。

## 【0175】

## 【化56】

化合物	製造方法	化合物	製造方法
 (1-4j)	化合物(R <sup>30</sup> が水素原子である1-4f)を出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-4o)	化合物(R <sup>30</sup> が水素原子である1-4f)を出発原料に、例えば Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-4k)	化合物(R <sup>30</sup> が水素原子である1-4f)を出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-4p): Y <sup>2</sup> = (R)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1-4q): Y <sup>2</sup> = (S)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	J. Med. Chem. 35, 833 (1992) "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4l)	化合物(1-4h)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-4r): Y <sup>3</sup> = NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (1-4s): Y <sup>3</sup> = NHC(O)CH <sub>3</sub> (1-4t): Y <sup>3</sup> = NHC(O)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (1-4u): Y <sup>3</sup> = N(CH <sub>3</sub> )C(O)CH <sub>3</sub>	化合物(R <sup>30</sup> が水素原子である1-4f)を出発原料に、例えば "Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。
 (1-4m)	化合物(1-4e)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。	 (1-4v)	WO 02/068420 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 (1-4n)	化合物(1-4h)を出発原料に、例えば Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) に記載の方法に従う。		

[式中、R<sup>30</sup> は、製造法1記載と同義である。]

## 【0176】

## 製造法29

化合物(1-4)の具体的な例として、化合物(1-4w)から化合物(1-4dd)の合成例を以下に示す。化合物(1-4w)から化合物(1-4dd)は、薬学上許容される



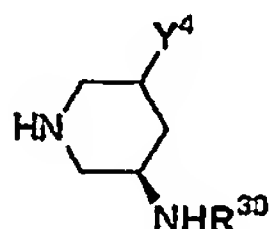
塩を含む。

【0177】

【化57】

化合物

製造方法



(1-4w):  $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-4x):  $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-4y):  $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-4z):  $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-4aa):  $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-4bb):  $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-4cc):  $Y^4 = \text{C}_6\text{H}_5$

(1-4dd):  $Y^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

化合物(1-4n)を出発原料に、例えば  
 “Comprehensive Organic transformation”,  
 R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989  
 , J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),  
 J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),  
 Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),  
 J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),  
 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),  
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
 に記載の方法に従う。

[式中、 $R^{30}$  は、製造法1記載と同義である。]

【0178】

化合物(1-4)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。具体的には、文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

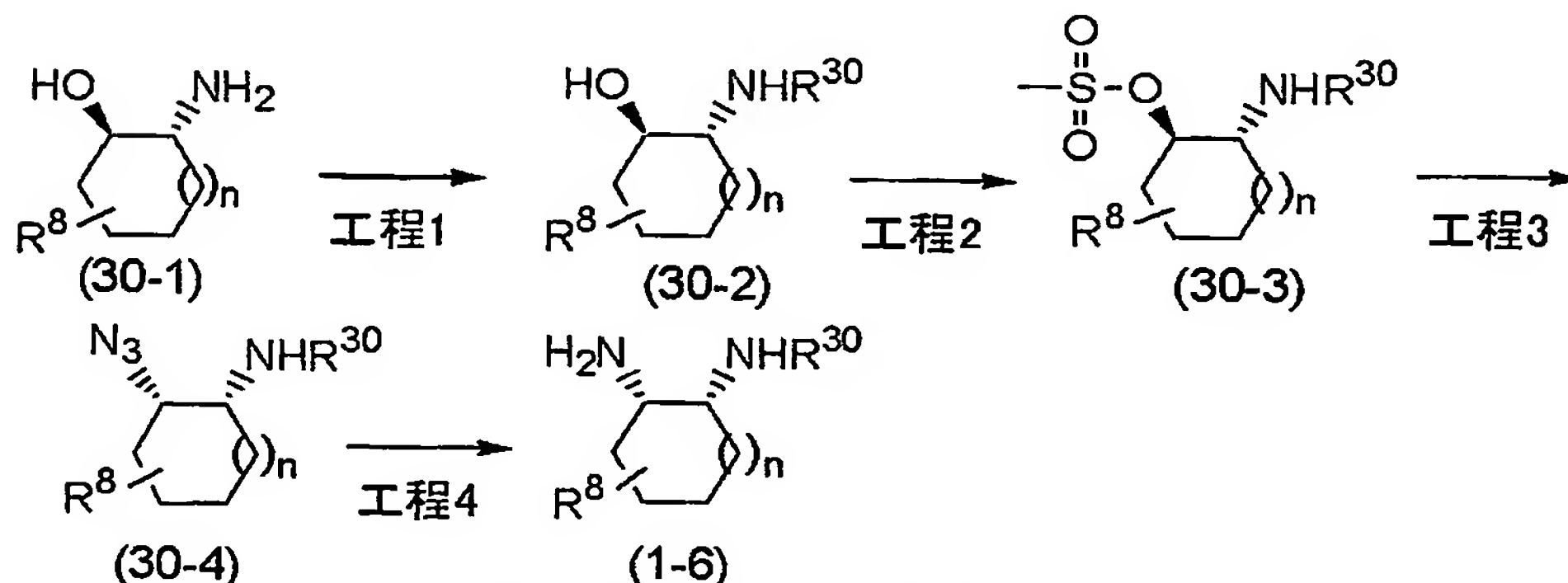
【0179】

製造法30

化合物(1-6)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0180】

【化58】



[式中、 $R^8$  および  $n$  は、項[1]記載と同義であり、 $R^{30}$  は、製造法1記載と同義である。]

1) 工程1

文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)など)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(30-1)から化合物(30-2)を製造することができる。化合物(30-1)は、文献(例えば、J. Org. Chem. 50, 4154 (1985)等)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

2) 工程2~4

文献(例えば、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された同様な方法によって、化合物(30-2)から化合物(1-6)を製造することができる。

【0181】

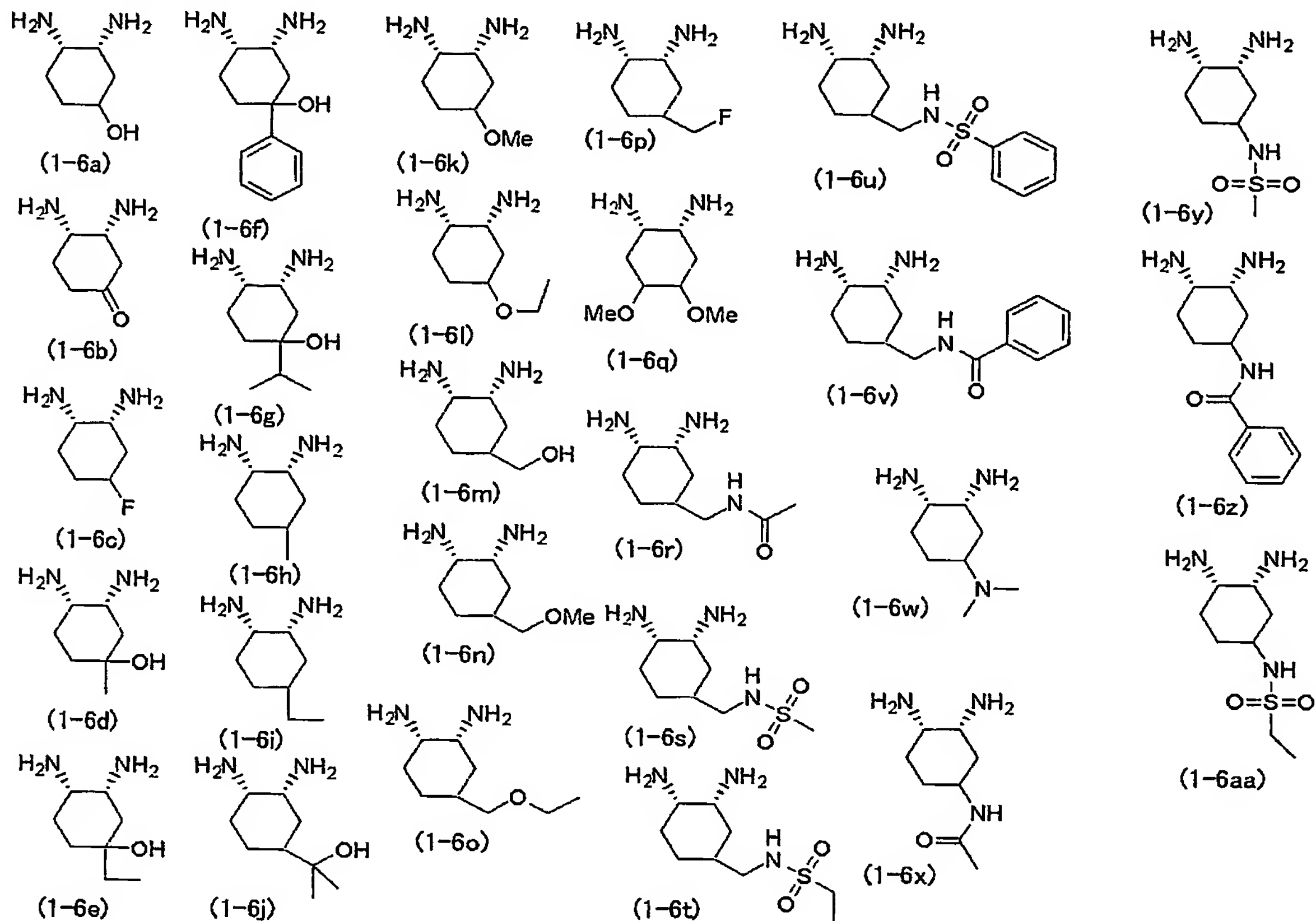
製造法31

化合物(1-6)の具体的な例として、化合物(1-6a)から化合物(1-6aa)の

合成例を以下に示す。化合物(1-6a)から化合物(1-6aa)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-6a)から化合物(1-6aa)は、文献(例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。

【0182】

【化59】



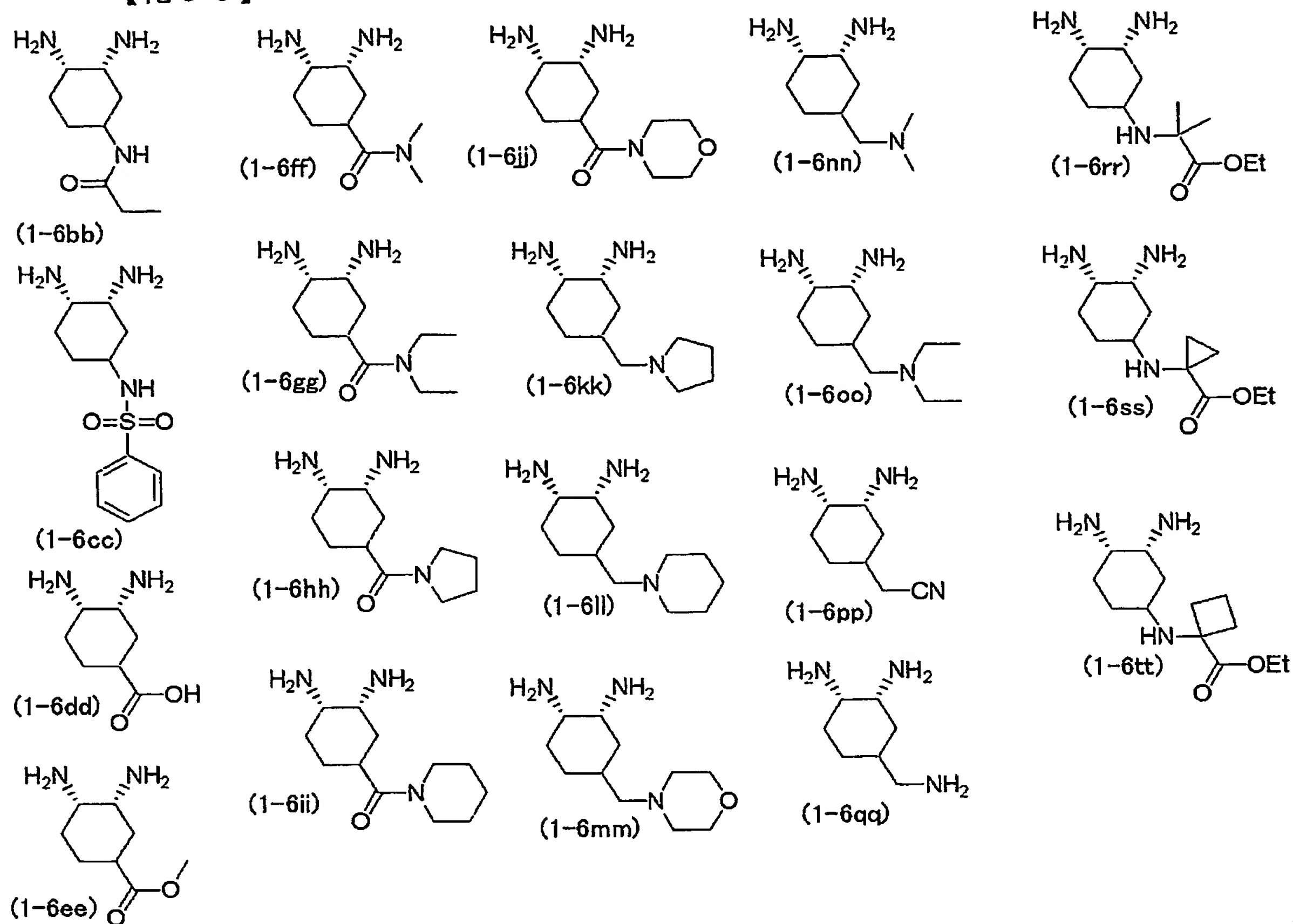
【0183】

製造法 32

化合物(1-6)の具体的な例として、化合物(1-6bb)から化合物(1-6tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-6bb)から化合物(1-6tt)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-6bb)から化合物(1-6tt)は、文献(例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。

【0184】

## 【化60】



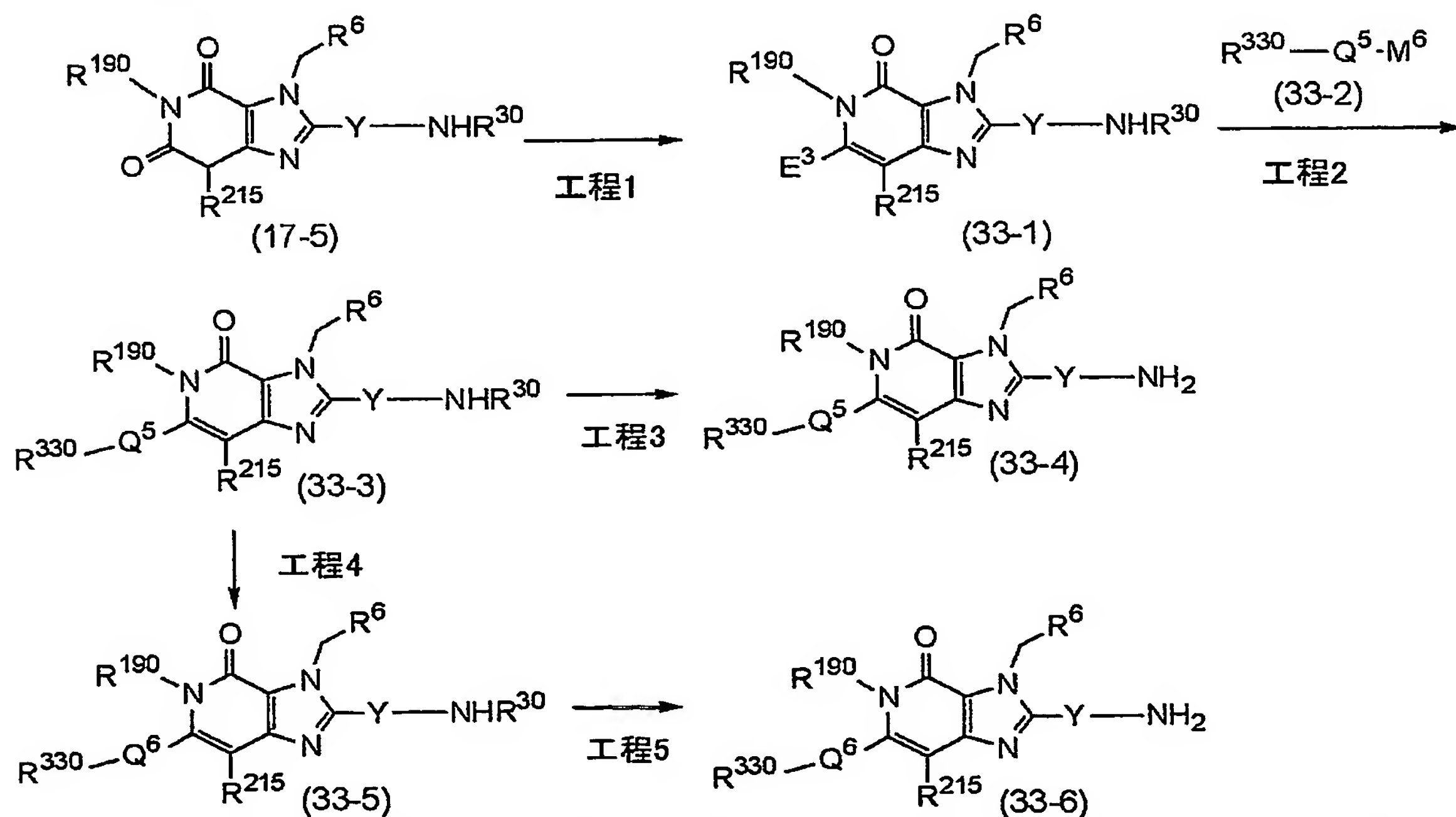
## 【0185】

## 製造法33

式(I)で表される化合物のうち、式(33-4)および式(33-6)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

## 【0186】

## 【化61】



[式中、 $R^{30}$  は、製造法1記載と同義であり、 $R^{190}$  は、製造法15記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項[1]記載と同義であり、 $R^{215}$  は、製造法17記載と同義で

あり、 $R^{330}-Q^5$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{330}-Q^6$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される置換されてもよい「アリールスルホニル基」を表し、 $E^3$  は、塩素原子または臭素原子を表し、 $M^6$  は、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムを表す。]

1) 工程 1

製造法 16 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (17-5) から化合物 (33-1) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 16 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (33-1) から化合物 (33-3) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (33-3) から化合物 (33-4) を製造することができる。

4) 工程 4

製造法 16 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (33-3) から化合物 (33-5) を製造することができる。

5) 工程 5

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (33-5) から化合物 (33-6) を製造することができる。

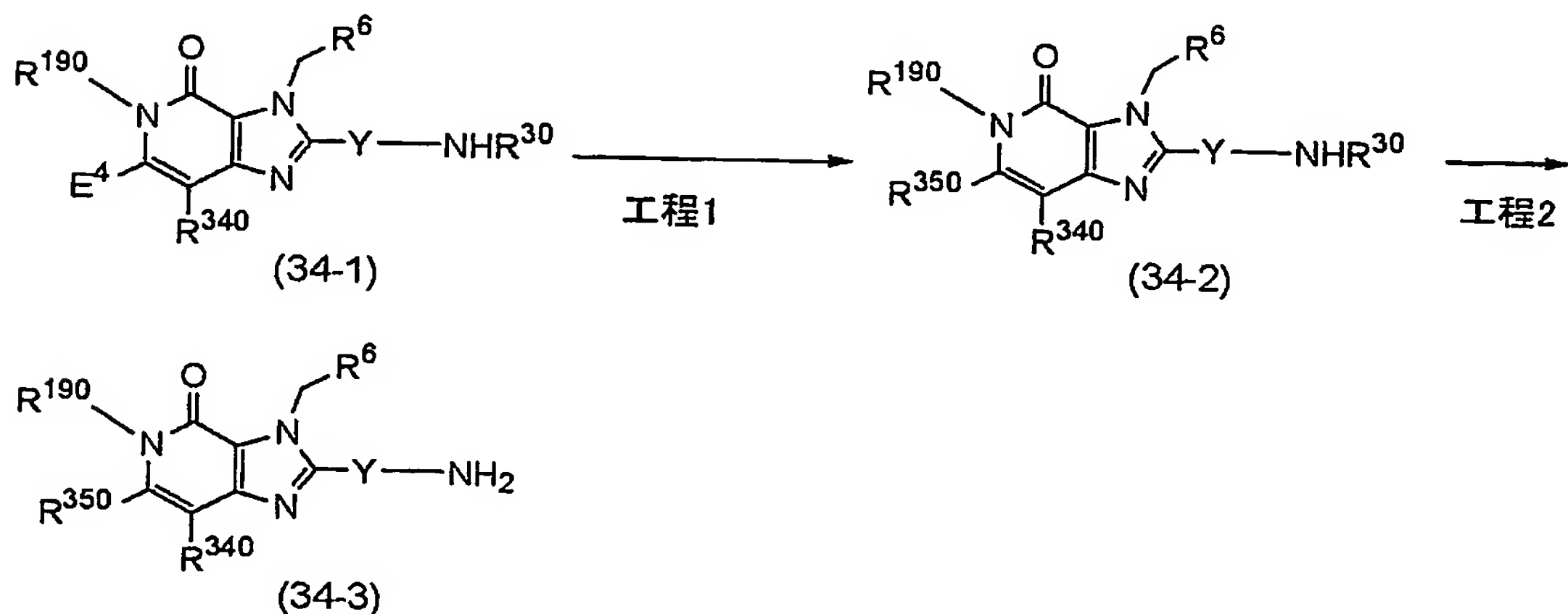
【0187】

製造法 34

式 (I) で表される化合物のうち、式 (34-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0188】

【化 6 2】



[式中、化合物 (34-1) は、製造法 16 記載の化合物 (16-1) または製造法 33 記載の化合物 (33-1) を表し、 $R^{190}$  は、製造法 15 記載と同義であり、 $R^6$  および  $Y$  は、項 [1] 記載と同義であり、 $R^{350}$  は、項 [1] 記載の  $R^2$  および  $R^3$  として表される「置換されてもよいカルバモイル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよいヘテロアリール基」を表し、 $R^{340}$  は、水素原子、フッ素原子、メチル、エチル、または項 [1] 記載の  $R^4$  および  $R^5$  として表される「アルコキシカルボニルメチル基」を表し、 $E^4$  は、塩素原子または臭素原子を表す。]

1) 工程 1

文献 (例えば、Chem. Rev. 103, 1979 (2003) および Chem. Rev. 103, 1875 (2003) 等)



に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(34-1)から化合物(34-2)を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 における工程 8 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(34-2)から化合物(34-3)を製造することができる。

### 【0189】

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシ基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基およびカルボキシ基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts 共著、第 2 版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法)。

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としては tert-ブチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸または酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノールまたは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたは含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行われ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

### 【0190】

カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えば tert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水 1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

### 【0191】

式 (I) で表される二環性イミダゾール誘導体は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

### 【0192】

本発明の二環性イミダゾール誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノールまたはアセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸または硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスル

ホン酸またはアスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

【0193】

本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

【0194】

本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤または貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

【0195】

用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明化合物を、0.1~1000 mg/日、好ましくは1~300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日~数週に1回投与することもできる。

【0196】

また、本発明化合物は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

【0197】

実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【実施例1】

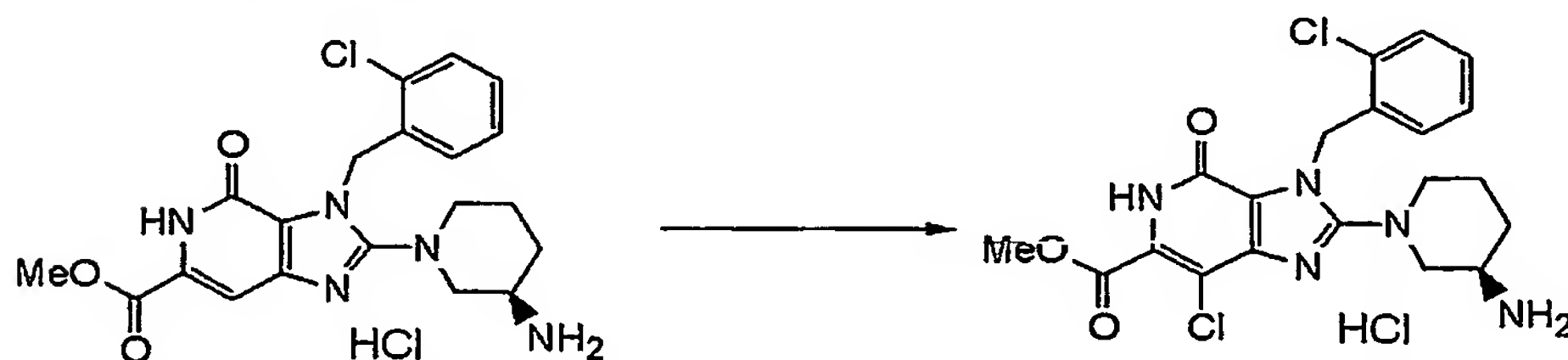
【0198】

実施例1

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート 塩酸塩

【0199】

【化63】



実施例12の化合物(12.2 mg)をジメチルホルムアミド(0.5 mL)に溶かし、N-クロロコハク酸イミド(8.0 mg)を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 10/1）で精製し、4 N塩酸/ジオキサンを加えて濃縮することで表題の目的物(5.8 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41(dd,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 5.73 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.82-2.

75 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H).

MS (ESI+) 450 ( $M^+ + 1$ , 100%)

【0200】

#### 実施例 2

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニトリル 塩酸塩

【0201】

【化64】



参考例 40 の化合物 (851 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に無水トリフルオロ酢酸 (851  $\mu$ L) を滴下後、室温で2時間撹拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール (20 mL) に溶かし、炭酸カリウム (323 mg) と水 (0.3 mL) を加えて室温で撹拌した。1時間後、反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、白色固体の生成物 (645 mg) を単離精製した。この生成物に4N塩酸/ジオキサン (10 mL) を加えて25  $^{\circ}$ Cで1時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。生成物に4N塩酸/ジオキサン (5 mL) を加えて減圧濃縮し、表題の化合物 (473 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49-7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 397 ( $M^+ + 1$ , 100%).

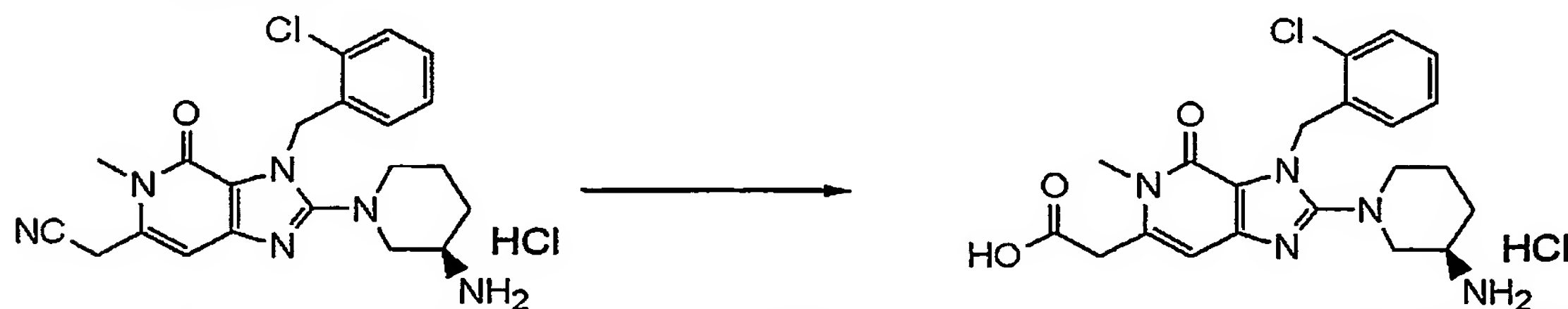
【0202】

#### 実施例 3

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン 塩酸塩

【0203】

【化65】



実施例 37 の化合物 (25 mg) を6N塩酸 (2 mL) に溶かし、100 $^{\circ}$ Cで8時間加熱撹拌した。反応溶液を25 $^{\circ}$ Cに冷却後減圧濃縮し、トルエンを加えて共沸させることで、表題の目的物 (26 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.74-5.67 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52-3.11 (m, 4H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 3H).

MS (ESI+) 430 ( $M^+ + 1$ , 100%).

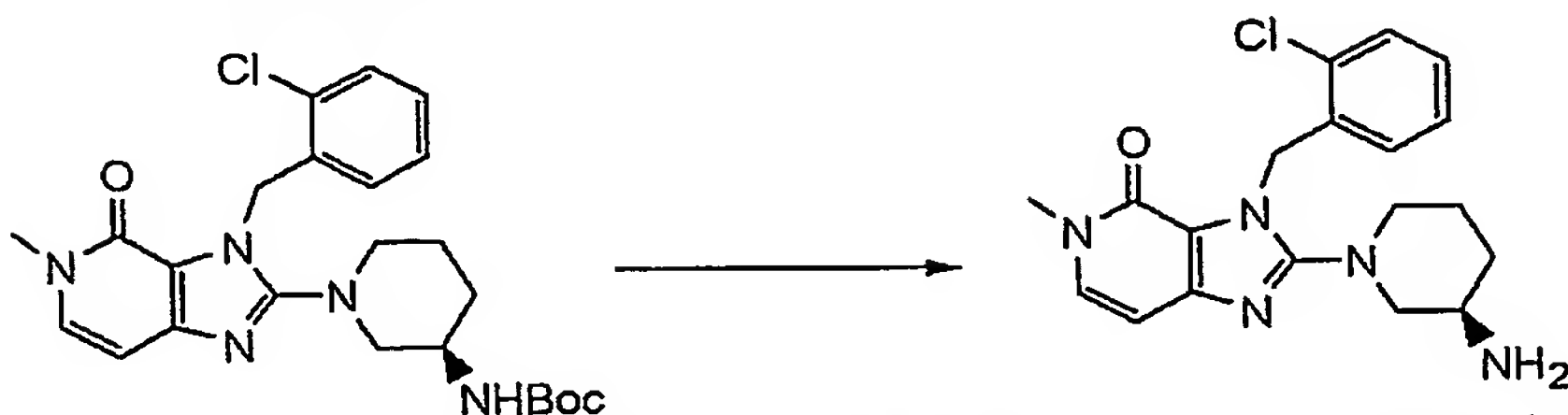
【0204】

## 実施例 4

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-  
-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【0205】

【化66】



参考例 7 の化合物 (49 mg) に 4N 塩酸 / ジオキサン 溶液 (3 mL) を加え、25 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、水層をクロロホルムで洗浄した。続いて水層を 4N 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 8 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の目的物 (26 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.38 (m, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.75–6.73 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.22–3.19 (m, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.71–2.66 (m, 1H), 1.85–1.22 (m, 4H).

MS (ESI+) 372 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

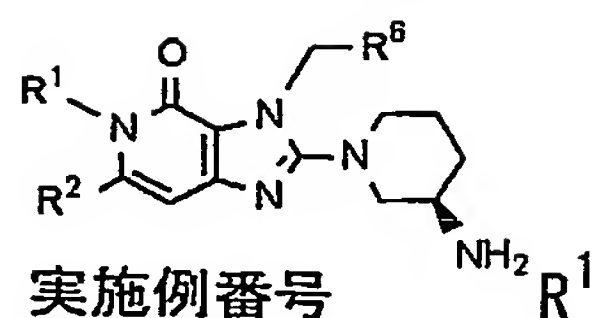
【0206】

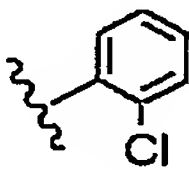
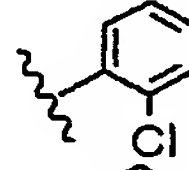
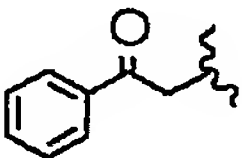
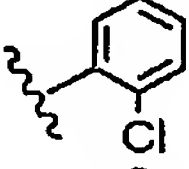
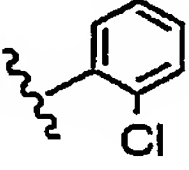
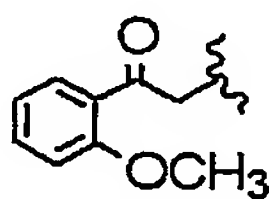
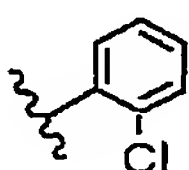
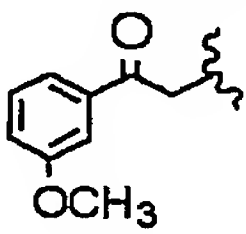
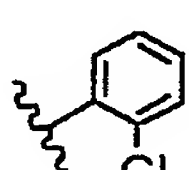
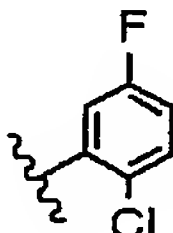
実施例 4 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例 5 ~ 11 の化合物を合成した。

【0207】



## 【化 67】



実施例番号	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	原料参考例番号
実施例 5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)	 参考例 13
実施例 6	H	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC(O)	 参考例 14
実施例 7		H	 参考例 22
実施例 8	EtOC(O)CH <sub>2</sub>	H	 参考例 23
実施例 9		H	 参考例 24
実施例 10		H	 参考例 25
実施例 11	CH <sub>3</sub>	H	 参考例 1

## 実施例 5

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.71 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 2H).

MS (ESI+) 430 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 6

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.72 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 6H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

MS (ESI+) 515 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 7

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 2H).

MS (ESI+) 476 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 8

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.3

Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.71-5.59 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 444 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-7.84 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 1H), 7.30-6.89 (m, 5H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 5.70-5.52 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.09-2.73 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 1H).

MS (ESI+) 506 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.69-5.58 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 1H).

MS (ESI+) 506 ( $M^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 11

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.34 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.51-6.41 (m, 1H), 5.66-5.56 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 392 ( $M^+ + 3$ , 100%).

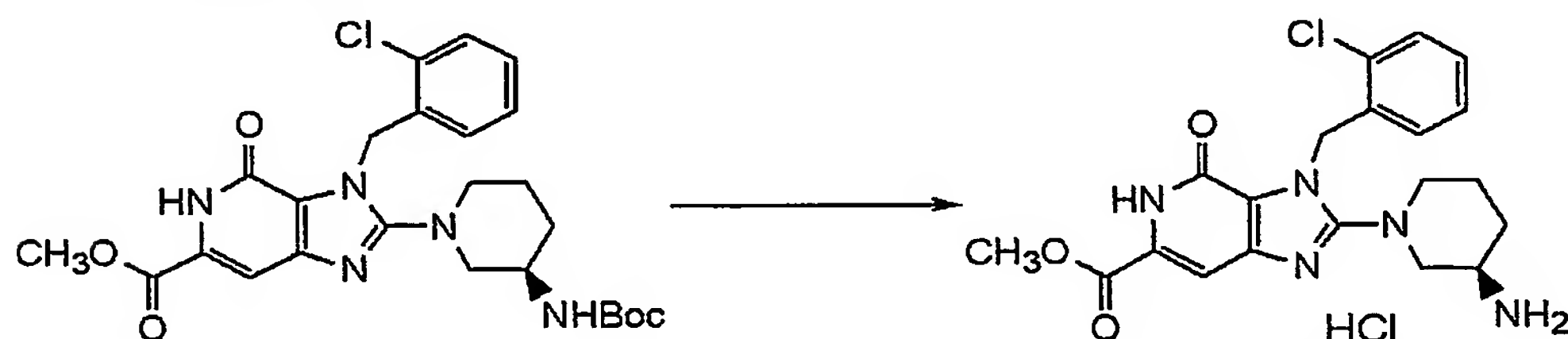
【0208】

#### 実施例 12

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート 塩酸塩

【0209】

【化68】



参考例 16 の化合物 (1.01 g) に 4N 塩酸/ジオキサン溶液 (10 mL) を加え、25 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンを加えて共沸させ、ジオキサンを完全に除去し、表題の目的物 (870 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50-7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 6.99-6.87 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H).

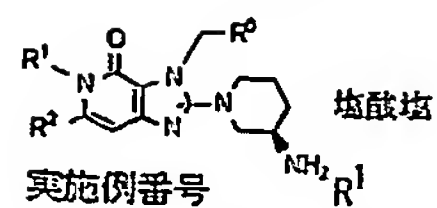
MS (ESI+) 416 ( $M^+ + 1$ , 100%).

【0210】

実施例 12 と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例 13 ~ 37 の化合物を合成した。

【0211】

## 【化 6 9】



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	原料参考例番号
実施例 1 3	H	CO <sub>2</sub> H		参考例 1 7
実施例 1 4	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)		参考例 3 6
実施例 1 5	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)		参考例 4 2
実施例 1 6	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H		参考例 3 5
実施例 1 7	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)		参考例 3 7
実施例 1 8	H			参考例 3 8
実施例 1 9	H			参考例 3 9
実施例 2 0	H			参考例 1 5
実施例 2 1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> C(O)		参考例 3 2
実施例 2 2	CH <sub>3</sub>			参考例 3 3
実施例 2 3	HOC(O)CH <sub>2</sub>	H		参考例 2 8
実施例 2 4	H	CH <sub>3</sub> OC(O)		参考例 4 3
実施例 2 5	CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub>		参考例 5 2
実施例 2 6	H	CO <sub>2</sub> H		参考例 4 4
実施例 2 7	H	CH <sub>3</sub> OC(O)		参考例 4 5
実施例 2 8	H	CO <sub>2</sub> H		参考例 5 3
実施例 2 9		H		参考例 5 4
実施例 3 0		H		参考例 5 5
実施例 3 1		H		参考例 2 6
実施例 3 2		H		参考例 2 7
実施例 3 3		H		参考例 5 6
実施例 3 4		H		参考例 5 7
実施例 3 5	CH <sub>3</sub>			参考例 5 8
実施例 3 6	CH <sub>3</sub>			参考例 5 9
実施例 3 7	CH <sub>3</sub>	NCCH <sub>2</sub>		参考例 6 0

## 【0 2 1 2】

## 実施例 1 3

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51-7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.03-6.87 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.37-3.18 (m, 2H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 402 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 1 4

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.48-7.40 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 2H), 4.42 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H) 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 430 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 1 5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.45-7.38 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H).

MS (ESI+) 443 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 1 6

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49-7.47 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 416 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 1 7

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.52-7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.53-3.32 (m, 3H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

MS (ESI+) 444 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 1 8

MS (ESI+) 492 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 1 9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.43-7.38 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.37-3.13 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 2H).

MS (ESI+) 401 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 2 0

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.79-4.71 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.95-3.77 (m, 3H), 3.74-3.55 (m, 5H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.38-3.06 (m, 4H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H).

MS (ESI+) 515 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 2 1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50-7.47 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 414 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

#### 実施例 2 2



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.98-7.93 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 6.95-6.83 (m, 1H) 6.79(s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 476 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 3

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.56-7.59 (m, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.70(d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.39-3.23 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.91-1.79(m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H).

MS (ESI+) 416 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 4

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.53-7.46 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.78-6.63 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.78-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 434 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.79-5.69 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H).

MS (ESI+) 402 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 6

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.56-7.48 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H).

MS (ESI+) 420 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 7

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.32 (s, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.91-1.69 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

MS (ESI+) 360 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 8

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.32 (s, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.10-4.98 (m, 2H), 3.92-3.75(m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.39-3.13 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

MS (ESI+) 346 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 2 9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50-7.35 (m, 2H), 7.33-7.13 (m, 4H), 7.05-6.85 (m, 3H), 6.67-6.69 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 464 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 3 0

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.56-7.42 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.77(d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 452 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91-7.84 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.71 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 5.72-5.58 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 3H).

MS (ESI+) 490 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.77-7.68 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.92-6.77 (m, 3H), 6.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.40 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.21 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 2H).

MS (ESI+) 478 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 3

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.55-7.40 (m, 5H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.50-3.15 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 434 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 4

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.72-7.54 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41-7.18 (m, 6H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.7-1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 452 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51-7.46 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.10-6.97 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H).

MS (ESI+) 478 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 6

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.69-6.57 (m, 3H), 5.71 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.73-3.12 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 2H).

MS (ESI+) 508 ( $M^+ + 1$ , 100%).

実施例 3 7

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51-7.45 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82-3.56 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 3H).

MS (ESI+) 411 ( $M^+ + 1$ , 100%).

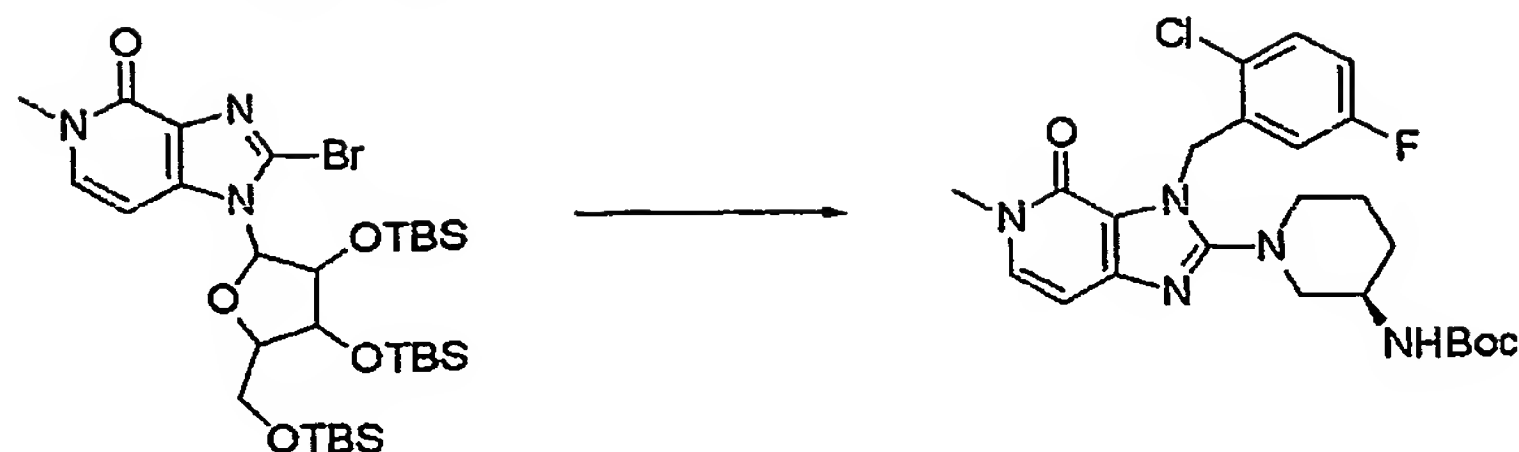
【0 2 1 3】

参考例 1

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0 2 1 4】

## 【化70】



参考例2の化合物(650 mg)に無水酢酸(5 mL)、リン酸(0.2 mL)を加えて80℃で2時間加熱撹拌した。生じた沈殿をろ取しクロロホルムで洗浄した後、デシケーターで乾燥させることで白色固体の生成物(210 mg)を得た。この生成物をジメチルホルムアミド(10 mL)に溶かし、2-クロロ-5-フルオロベンジルブロミド(150  $\mu$ L)と炭酸カリウム(256 mg)を加えて、室温で16時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)により単離精製し、生成物(72 mg)を白色アモルファスとして得た。この生成物をエタノール(3 mL)に溶かし、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(227 mg)を加え、100℃で封管中28時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、10%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1)で精製することによって、表題の目的物(68 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 490 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

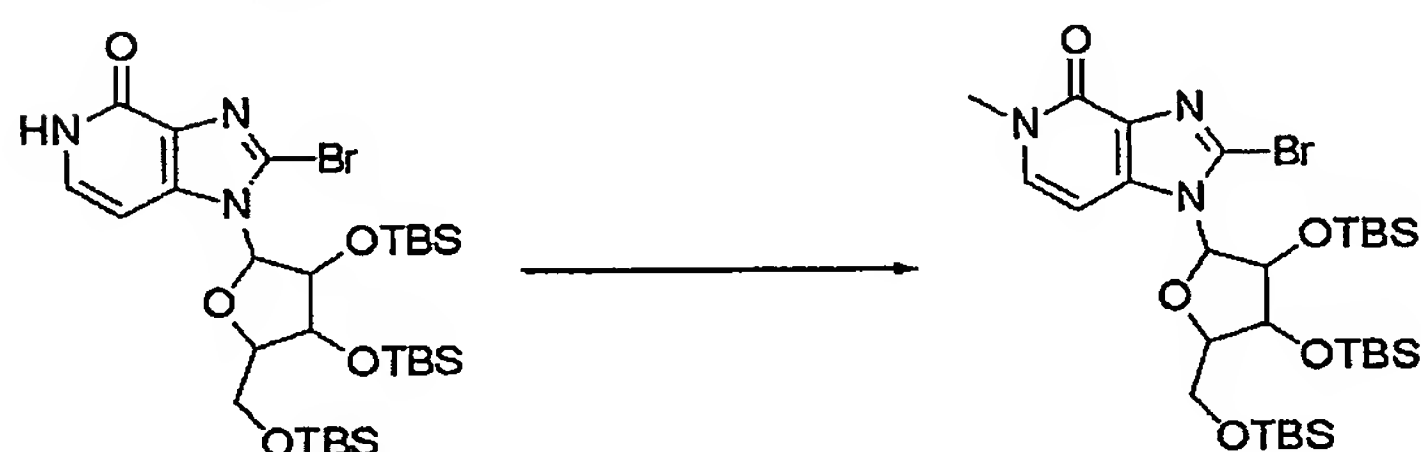
## 【0215】

参考例2

2-ブロモ-5-メチル-1-(2,3,5-トリ-O-t-ブチルジメチルシリル- $\beta$ -D-リボフラノシル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン

## 【0216】

## 【化71】



参考例3の化合物(830 mg)のジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に炭酸カリウム(334 mg)、18-クラウン-6(43 mg)、ヨウ化メチル(224  $\mu$ L)を加えて25℃で6時間撹拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/1)を用いて精製し、表題の化合物(650 mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (m, 2H), 6.03-6.00 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

MS (ESI+) 704 ( $M^+ + 3$ , 100%) .

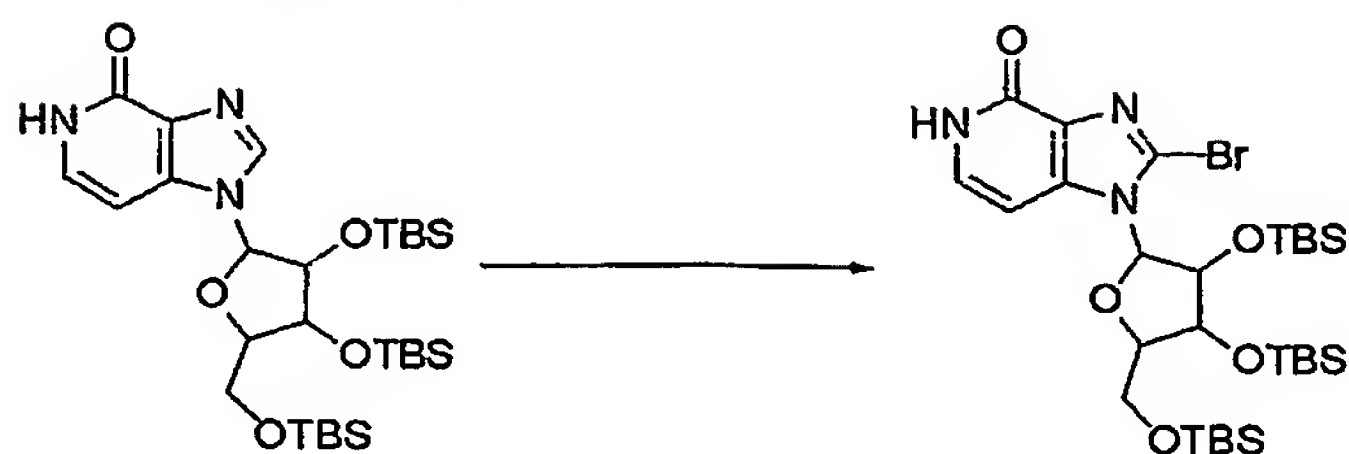
## 【0217】

参考例3

2-ブロモ-1-(2,3,5-トリ-O-t-ブチルジメチルシリル- $\beta$ -D-リボフラノシル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オン

【0218】

【化72】



参考例4の化合物(1.78 g)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液を0℃に冷却し、n-ブチルリチウム(1.58Mヘキサン溶液、6.1 mL)を滴下し、滴下終了後0℃で攪拌した。1.5時間後、反応溶液に1,2-ジブromotetrafluoroethane(1.1 mL)を滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 20/1)により精製し、目的物(940 mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.13 (m, 2H), 6.06-6.00 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

MS (ESI+) 690 ( $\text{M}^+ + 3$ , 100%).

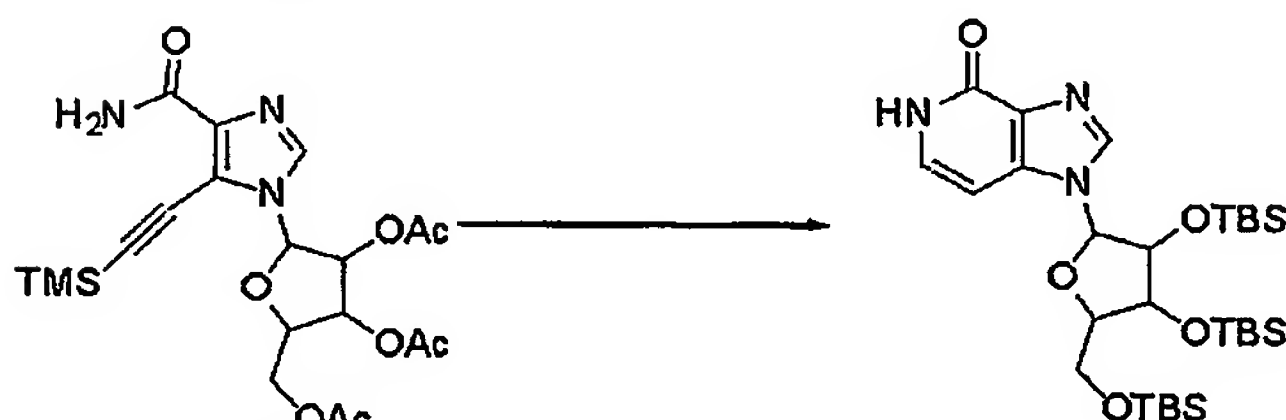
【0219】

参考例4

1-(2,3,5-トリ-O-t-ブチルジメチルシリル- $\beta$ -D-リボフラノシル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4(5R)-オン

【0220】

【化73】



参考例5の化合物(1.81g)、ジメチルアミン(40%水溶液、10 mL)、エタノール(20 mL)の溶液をオートクレーブ中80℃で攪拌し、6時間後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール(10 mL)と50%酢酸水溶液(10 mL)を加えて25℃で攪拌し、16時間後反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(50 mL)に溶かし、t-ブチルジメチルシリルクロリド(3.3 g)、イミダゾール(3.8g)を加え、25℃で72時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 20/1)により精製し、表題の化合物(1.79 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

MS (ESI+) 610 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

【0221】

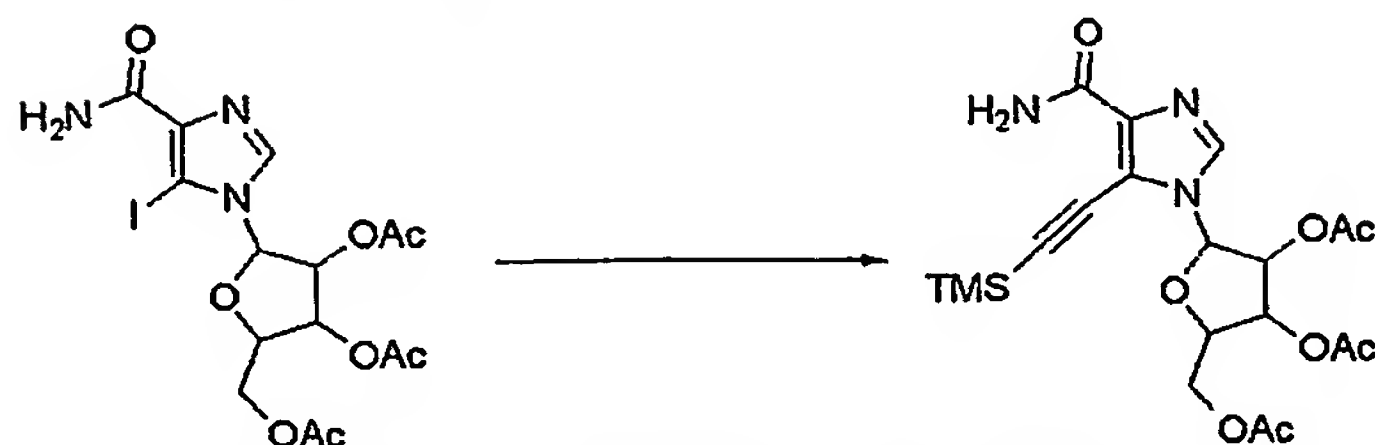
参考例5



5-(トリメチルシリルエチン-1-イル)-1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0222】

【化74】



窒素雰囲気下、参考例6の化合物(3.14 g)のアセトニトリル(25 mL)溶液にトリメチル[(トリブチルスズ)エチニル]シラン(2.9 g)、塩化ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)(243 mg)を加えて、オートクレーブ中100℃で10時間撹拌した。反応後、反応溶液をセライトろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 1/2~0/1)により精製し、表題の化合物(2.17 g)を褐色のアモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (s, 1H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

MS (ESI+) 466 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

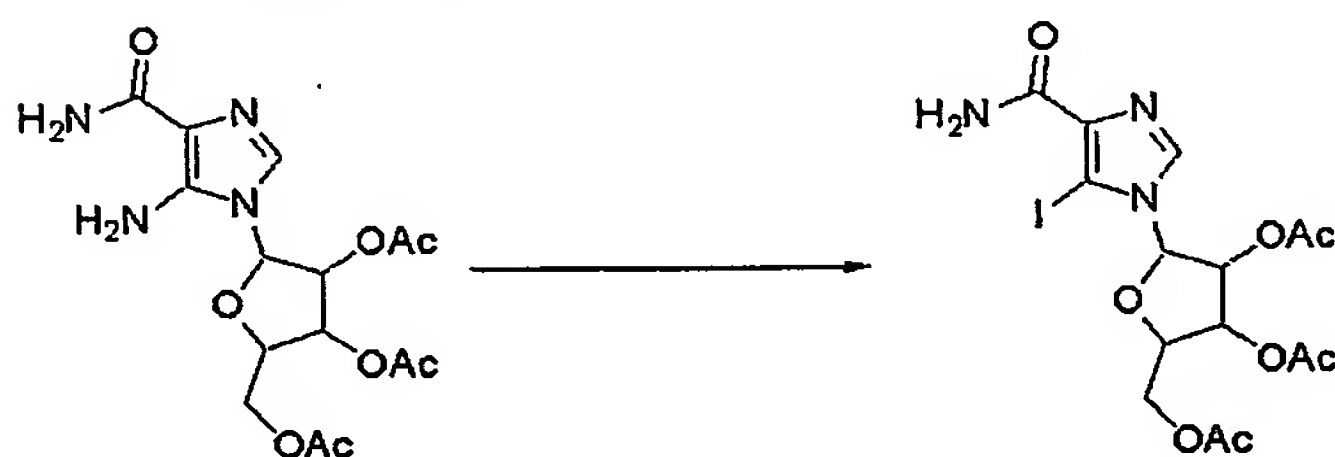
【0223】

参考例6

5-ヨード-1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)イミダゾール-4-カルボキシアミド

【0224】

【化75】



亜硝酸イソペンチル(3.5 mL)、ジヨードメタン(25 mL)の溶液を100℃に加熱し、5-アミノ-1-(2,3,5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)イミダゾール-4-カルボキシアミド(2.0 g)のジクロロメタン(10 mL)溶液を滴下後、100℃で1.5時間撹拌した。放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 100/0~100/5)によりジヨードメタンを除去し、表題の化合物(1.75 g)を単離精製し、淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 6.02-5.98 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

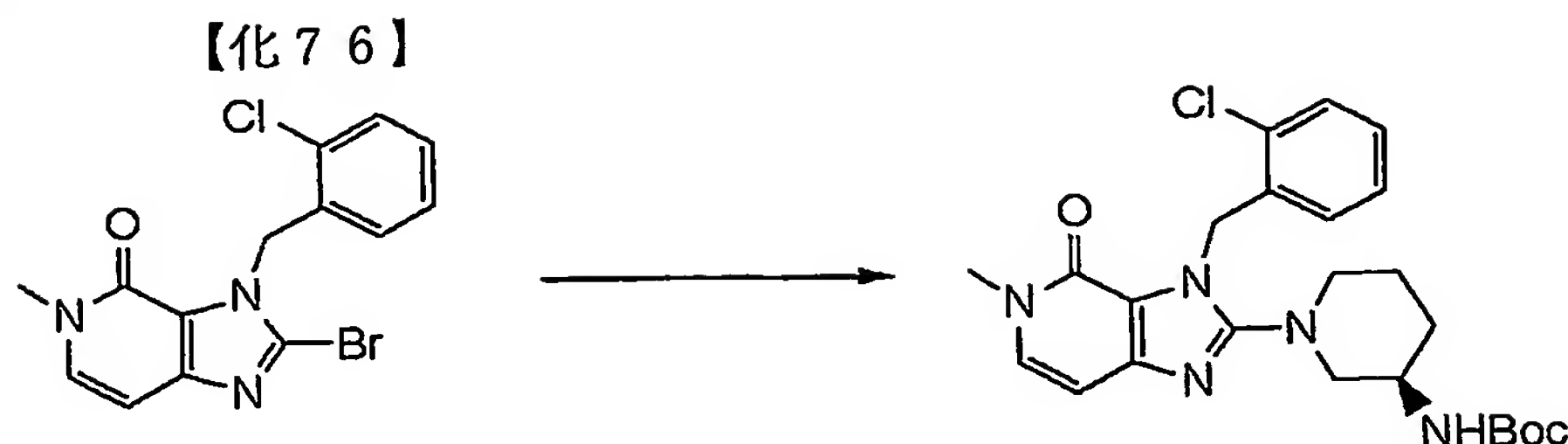
MS (ESI+) 496 ( $\text{M}^+ + 1$ , 67%).

【0225】

参考例7

tert-ブチル [(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート

【0226】



2-ブromo-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン (51 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (116 mg) を加え、100 °C で封管中 28 時間加熱撹拌した。反応溶液を 25 °C に冷却後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、10% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製することによって、表題の目的物 (49 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.38 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.78 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.62 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 3H), 1.76-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 472 ( $M^+ + 1$ , 100%).

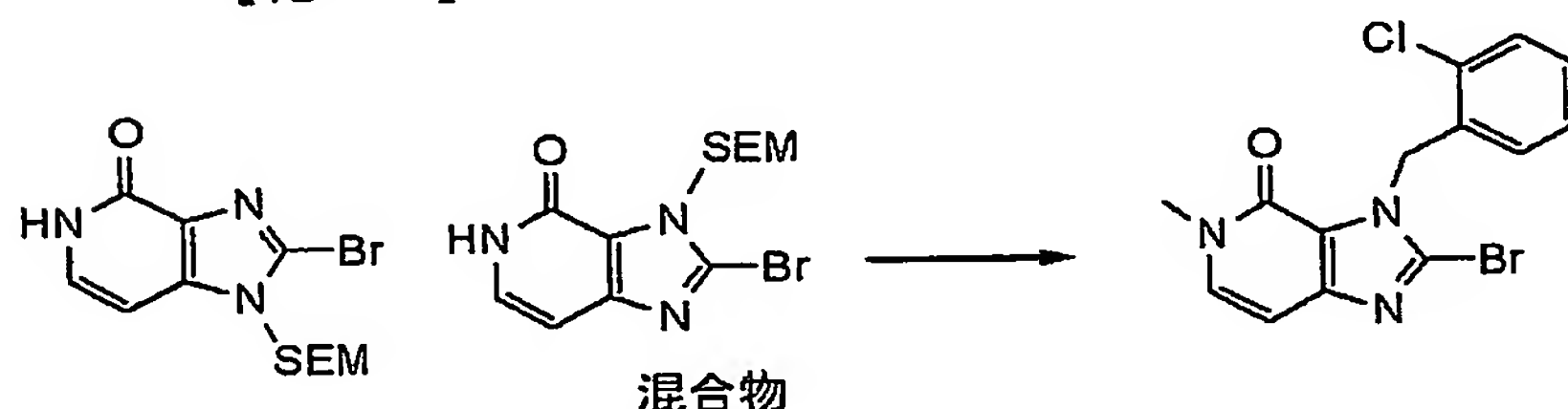
【0 2 2 7】

参考例 8

2-ブromo-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【0 2 2 8】

【化 7 7】



参考例 9 の化合物と参考例 10 の化合物を混合し、混合物 (171 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、炭酸カリウム (103 mg)、18-クラウン-6 (15 mg)、ヨウ化メチル (92  $\mu\text{L}$ ) を加えて室温で 2 時間撹拌した。水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (18 mL) に溶かし、4N 塩酸 (24 mL) を加えて 80 °C で 1.5 時間撹拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取りクロロホルム洗浄した後、減圧下で乾燥し、2-ブromo-5-メチル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの粗生成物 (90 mg) を褐色固体として得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H).

MS (ESI+) 228 ( $M^+ + 1$ , 100%).

続いて本生成物のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (152 mg)、2-クロロベンジルプロミド (88  $\mu\text{L}$ ) を加え、25 °C で 14 時間撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル~クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製することによって、表題の目的物 (51 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.41 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

).

MS (ESI+) 352 ( $M^+ + 1$ , 85%).

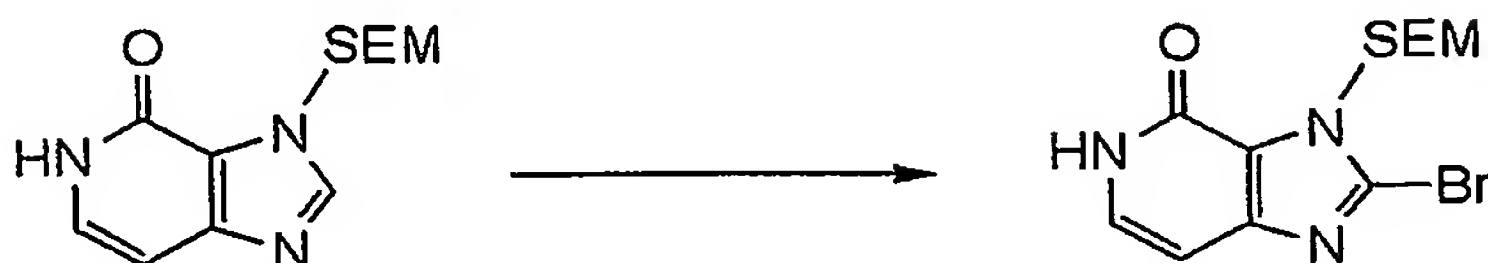
【0229】

参考例 9

2-ブromo-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【0230】

【化78】



窒素雰囲気下、3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン (119 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、n-ブチルリチウム (0.8 mL, 1.58M ヘキサン溶液) を滴下して 0℃ で 1.5 時間攪拌した。続いて 1,1,2,2-ジブromotetrafluoroethane (0.16 mL) を加え、25℃ で 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで洗浄、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し、表題の化合物 (76 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.05 (bs, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.72 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

MS (ESI+) 344 ( $M^+ + 1$ , 100%).

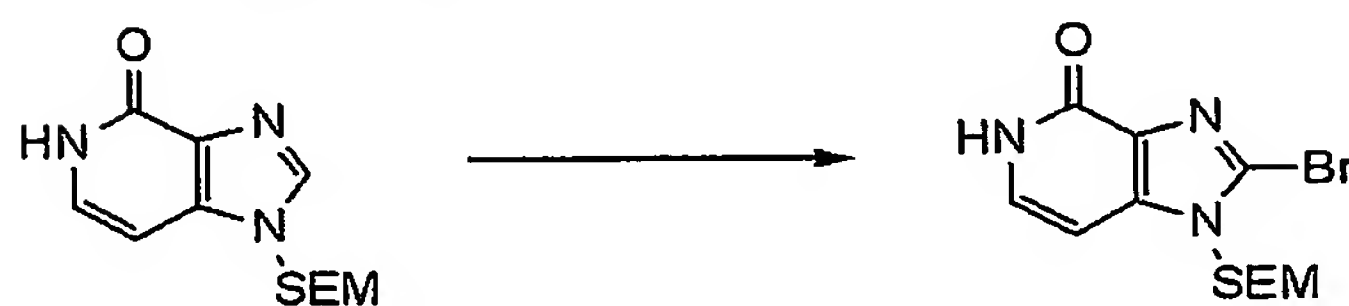
【0231】

参考例 10

2-ブromo-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【0232】

【化79】



参考例 11 の化合物を出発原料として、参考例 9 と同様の方法で、表題の化合物 (95 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.63 (bs, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.57 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 0.91 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

MS (ESI+) 344 ( $M^+ + 1$ , 100%).

【0233】

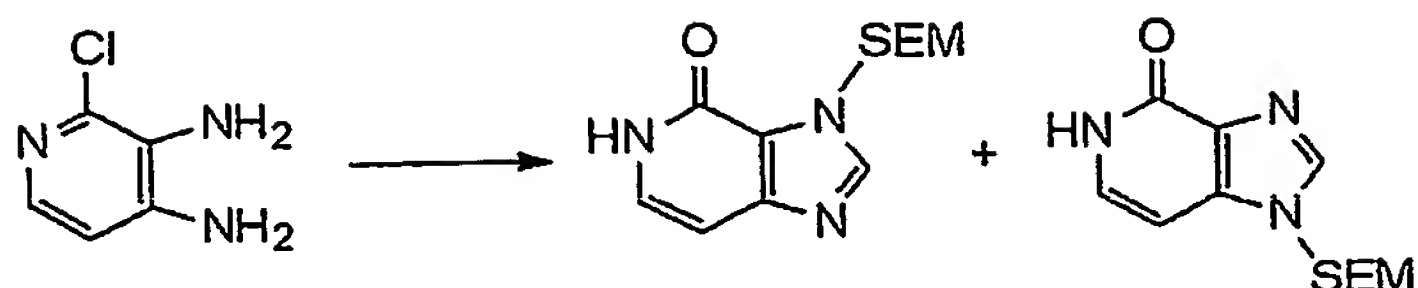
参考例 11

3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【0234】

## 【化 8 0】



2-クロロピリジン-3,4-ジアミン(480 mg)に酢酸ジエトキシメチル(15 mL)を加えて、室温で12時間攪拌した。1 N塩酸を加えて、生じた沈殿をろ過し、エーテルで洗浄後、乾燥することで 4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンの粗生成物(400 mg)を褐色固体として得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H).

MS (ESI+) 154 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

この固体(220 mg)に塩酸/メタノール溶液(25 mL、メタノール成分80-90%)を加え、30時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮し、得られた残渣をエーテルで洗浄し、乾燥することで、3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの粗生成物(150 mg)を褐色固体として得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H).

MS (ESI+) 136 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

窒素雰囲気下ジメチルホルムアミド(15 mL)に水素化ナトリウム(134 mg, 60%油性)を加え、懸濁液を $-15^\circ\text{C}$ に冷却した。そこに3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン(360 mg)を加えて室温で30分間攪拌し、続いて塩化-2-(トリメチルシリル)エトキシメタン(0.550 mL)を滴下後、室温で20時間攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 20/1~10/1)で精製し 3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン(119 mg)と1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン(113 mg)をそれぞれ白色固体として得た。

3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.49 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.66 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

MS (ESI+) 266 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.97 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.56 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.51 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 0.90 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

MS (ESI+) 266 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 【0 2 3 5】

## 参考例 1 2

2-クロロピリジン-3,4-ジアミン

## 【0 2 3 6】

## 【化 8 1】





窒素雰囲気下、塩化亜鉛(II) (8.6 g) のジメトキシエタン (200 mL) 溶液を氷浴で冷却中、*t*-ブトキシカリウム (28 g) を少しずつ加えた。この溶液に 2-クロロ-3-ニトロピリジン (10 g) と *o*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.9 g) のジメチルスルホキシド (25 mL) / ジメトキシエタン (25 mL) 溶液を滴下し、室温で 50 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 2/1) で精製した。粗生成物 (2.43 g) のメタノール (50 mL) 溶液を塩化チタン(III) (65g, 20% 水溶液) のメタノール (50 mL) 溶液に滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを二酸化炭素の発生が見られなくなるまで加えた。溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製し表題の目的物 (1.4 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H).

MS (ESI+) 144 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

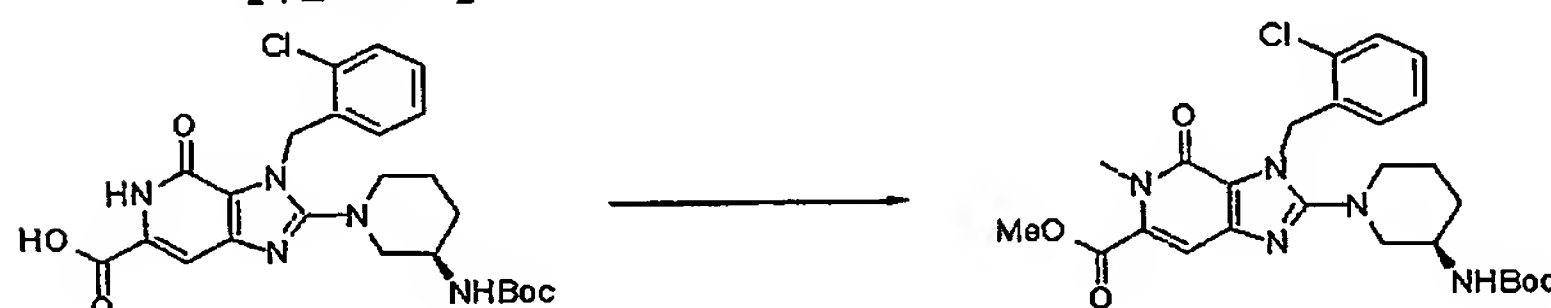
【0237】

参考例 13

メチル 2-[(3R)-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-6-カルボキシレート

【0238】

【化82】



参考例 17 の化合物 (2.00 g)、炭酸カリウム (1.38 g) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液にヨウ化メチル (1.25 mL) を加えて、25 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し表題の目的物 (1.3 g) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.79 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 1.84-1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 530 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

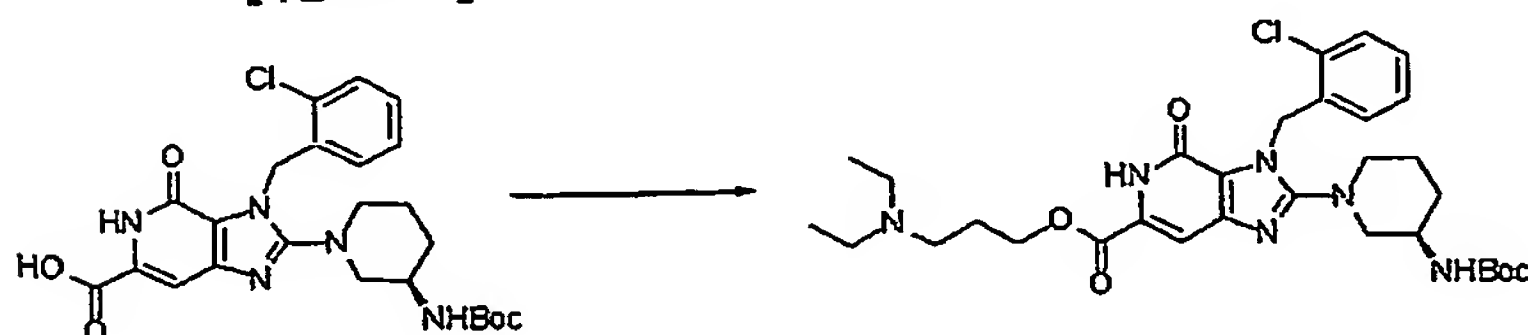
【0239】

参考例 14

3-(ジエチルアミノ)プロピル 2-[(3R)-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-6-カルボキシレート

【0240】

【化83】



参考例 17 の化合物 (100 mg)、3-ジエチルアミノ-1-プロパノール (45  $\mu\text{L}$ )、1-ヒドロ

キシベンゾトリアゾール(40 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(50 mg)、トリエチルアミン(84  $\mu$ L)のジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を、25  $^{\circ}$ Cで16時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 20/1)で精製し表題の目的物(27 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 615 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

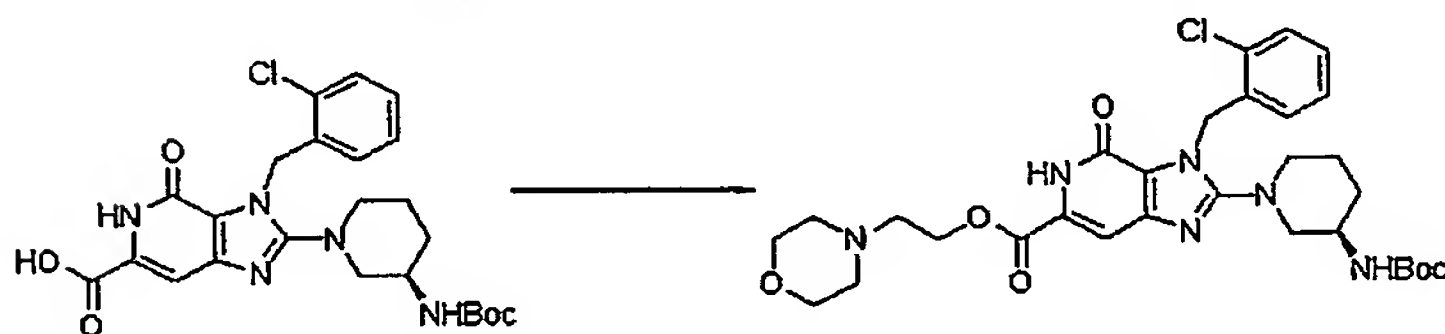
【0241】

参考例 15

2-モルホリン-4-イルエチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0242】

【化84】



参考例 17 の化合物(100 mg)、N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン (36  $\mu$ L)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(40 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(50 mg)、トリエチルアミン(84  $\mu$ L)のジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を、25  $^{\circ}$ Cで16時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール = 20/1)で精製し表題の目的物(35 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 615 ( $M^+ + 1$ , 100%)

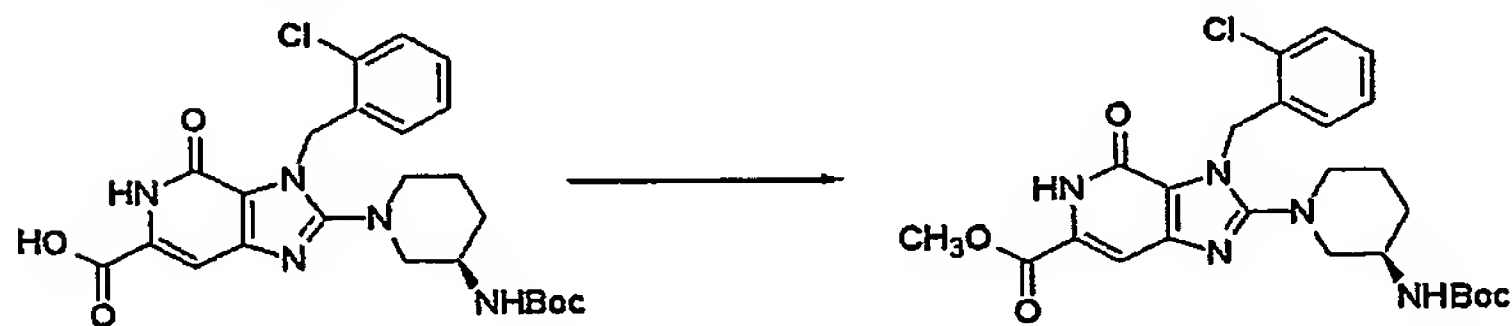
【0243】

参考例 16

メチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0244】

【化85】



参考例 17 の化合物(1.4 g)のメタノール(25 mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(555 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(695 mg)、を加えて25  $^{\circ}$ Cで14時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し表題の目的物(1.01 g)を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.68 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 3H), 1.87-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 516 ( $M^+ + 1$ , 31%) .

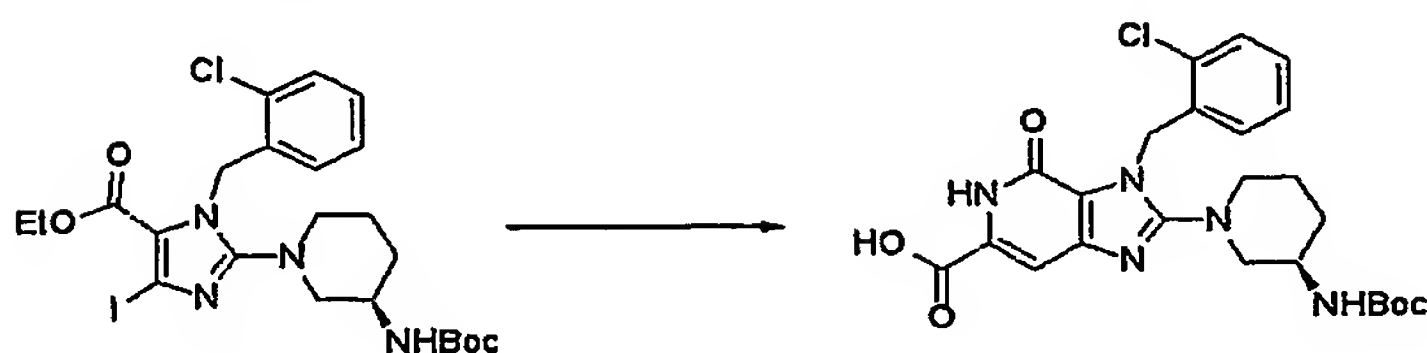
【0245】

## 参考例 17

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸

【0246】

【化86】



参考例 18 の化合物 (12.7 g)、2-アセトアミドアクリル酸メチル (4.7 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (4.9 g)、炭酸水素ナトリウム (3.6 g) のジメチルホルムアミド (65 mL) 溶液に酢酸パラジウム (II) (974 mg) を加えて、80 °C で 4 時間加熱撹拌した。反応混合物を放冷し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 0/1) で精製し、生成物 (10.3 g) を褐色アモルファスとして得た [MS (ESI+) 604 ( $M^+$ , 52%)]。本生成物 (10.3 g)、エタノール (30 mL)、ナトリウムエトキシド (21% エタノール溶液、29 mL) の溶液を 80 °C で加熱撹拌した。4 時間後 25 °C に冷却し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えて 50 °C で 1 時間撹拌した。25 °C に冷却後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて pH を 7-8 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。酢酸エチルを用いて再結晶し、表題の目的物 (6.87 g) を橙色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.11 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 1H), 5.85 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 3H), 1.87-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). MS (ESI+) 502 ( $M^+ + 1$ , 38%).

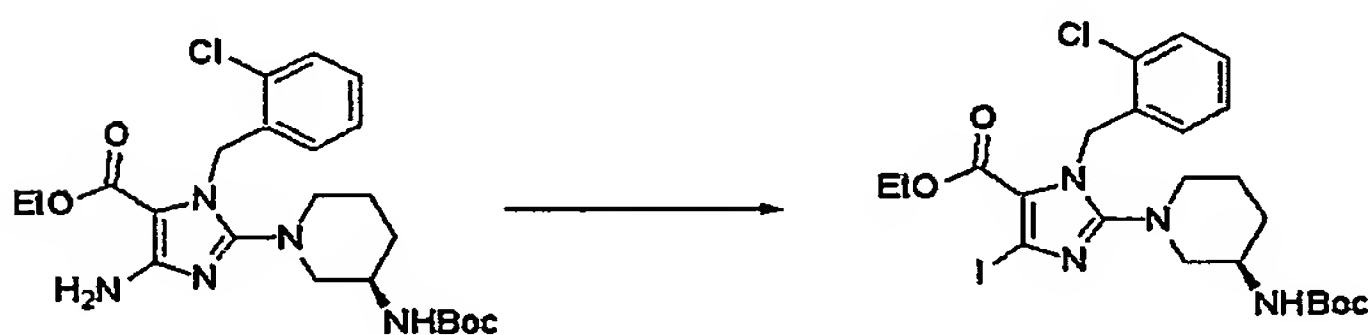
【0247】

## 参考例 18

エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【0248】

【化87】



参考例 19 の化合物 (20 g)、亜硝酸イソペンチル (28 mL)、ジヨードメタン (33 mL) のトルエン (200 mL) 溶液を 80 °C で 3 時間加熱撹拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) によって単離精製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.35 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.62-6.55 (m, 1H), 5.51-5.37 (m, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 1.80-1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 589 ( $M^+ + 1$ , 46%).

【0249】

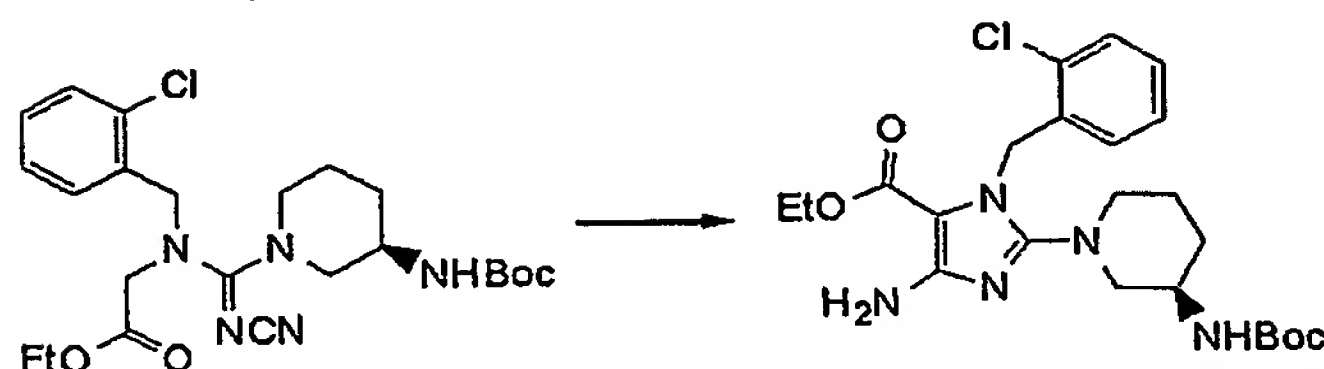
## 参考例 19

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-

(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【0250】

【化88】



テトラヒドロフラン(223 mL)に室温で水素化ナトリウム(60%, 2.01 g)を加え、30分間攪拌した。反応液にエチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンジル)グリシネート(16.0 g)のテトラヒドロフラン溶液(100 mL)を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水(1.8 mL)を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(16.7 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (dd,  $J = 1.6, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.23-5.03 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.02 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 478 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

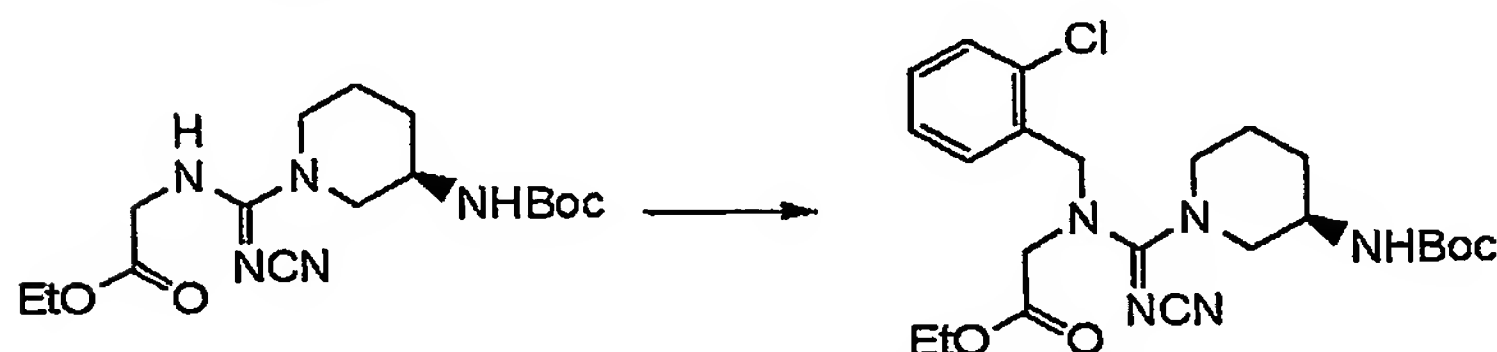
【0251】

参考例 20

エチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンジル)グリシネート

【0252】

【化89】



エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート(21.0 g)のアセトニトリル溶液(113 mL)に室温で2-クロロベンジルプロミド(18.3 g)、炭酸カリウム(24.6 g)を加え、70℃で2時間攪拌した。放冷後反応液を濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 2/1~2/3)で分離・精製し、表題の目的物(16.3 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.40 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.54-3.25 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 478 ( $\text{M}^+ + 1$ , 82%).

【0253】

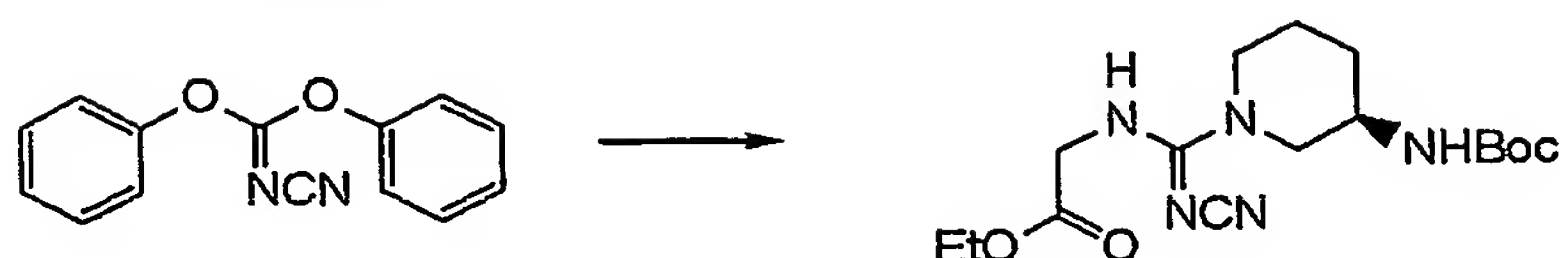
参考例 21

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート

【0254】



## 【化 90】



ジフェニル シアノイミドカーボネート (86.8 g) の2-プロパノール懸濁液(1.46 L)に室温で(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (73.0 g) を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を50℃に昇温し、グリシンエチルエステル塩酸塩(254 g)、トリエチルアミン(254 mL)を加え、さらに昇温して反応液を80℃で6時間攪拌した。室温まで放冷し、析出物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~0/1) で分離・精製し、表題の目的物 (133 g) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.61 (brs, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.78-3.37 (m, 5H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 354 ( $M^+ + 1$ , 20%).

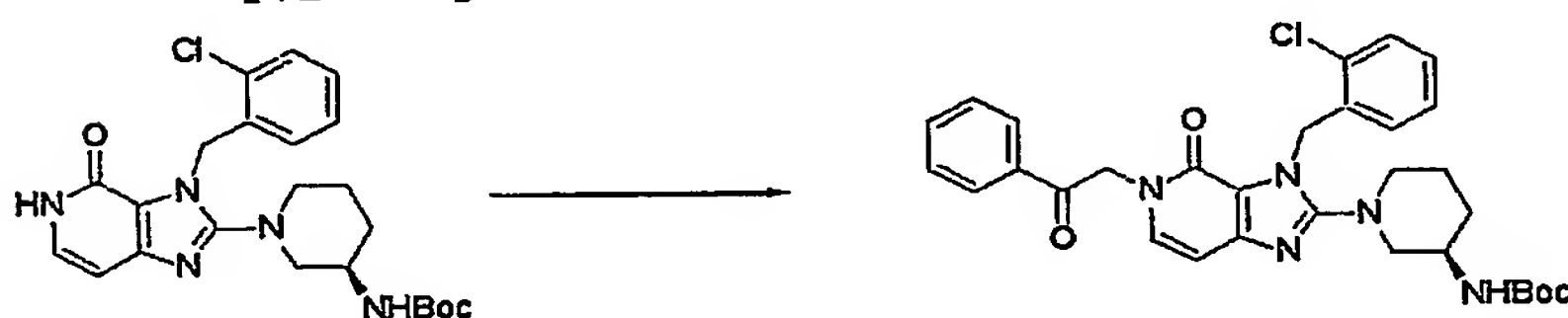
## 【0255】

## 参考例 22

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

## 【0256】

## 【化 91】



参考例 29 の化合物 (53 mg)、フェナシルプロミド (26 mg)、炭酸カリウム (50 mg) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を室温で6時間攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~0/1) で精製し表題の目的物 (52 mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05-7.98 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 3H), 1.82-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 576 ( $M^+ + 1$ , 100%).

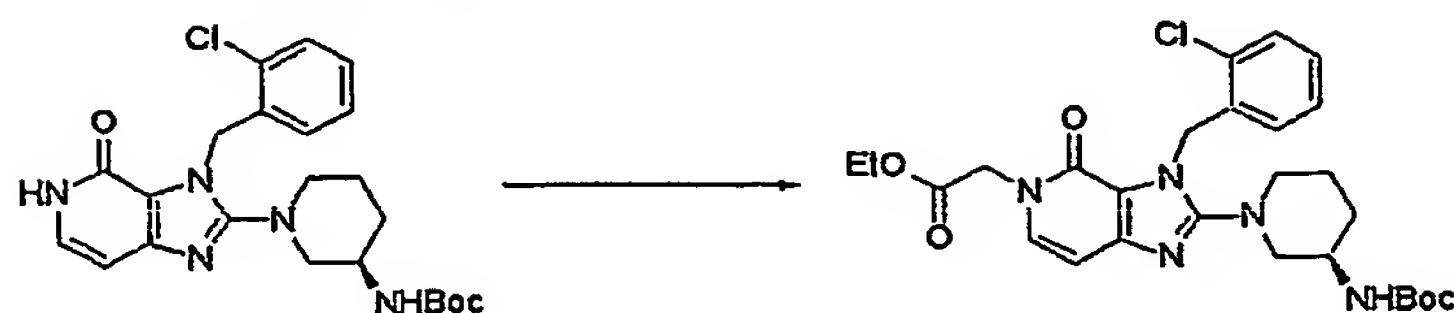
## 【0257】

## 参考例 23

エチル [2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル]アセテート

## 【0258】

## 【化 9 2】



参考例 2 2 と同様の方法で、表題の化合物 (121 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 3H), 1.80-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 544 ( $M^+ + 1$ , 100%).

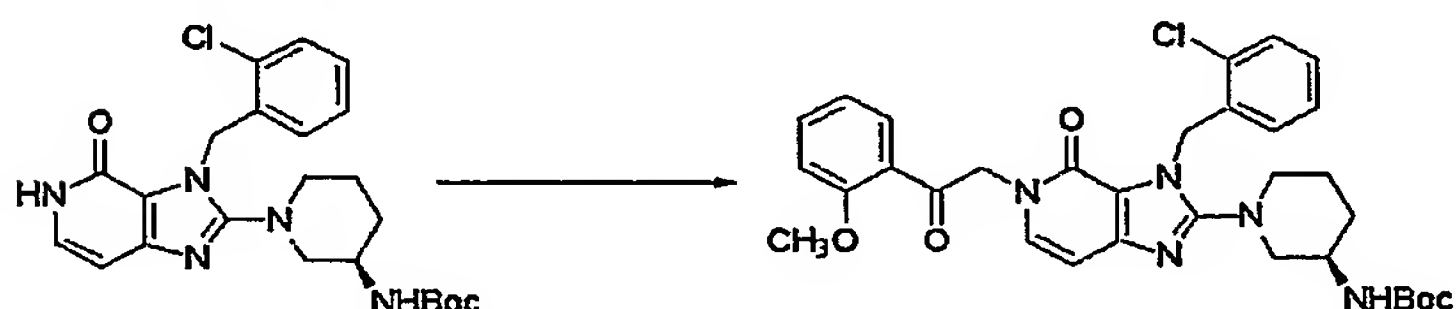
## 【0 2 5 9】

## 参考例 2 4

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

## 【0 2 6 0】

## 【化 9 3】



参考例 2 2 と同様の方法で、表題の化合物 (86 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-7.89 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 3H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 606 ( $M^+ + 1$ , 100%).

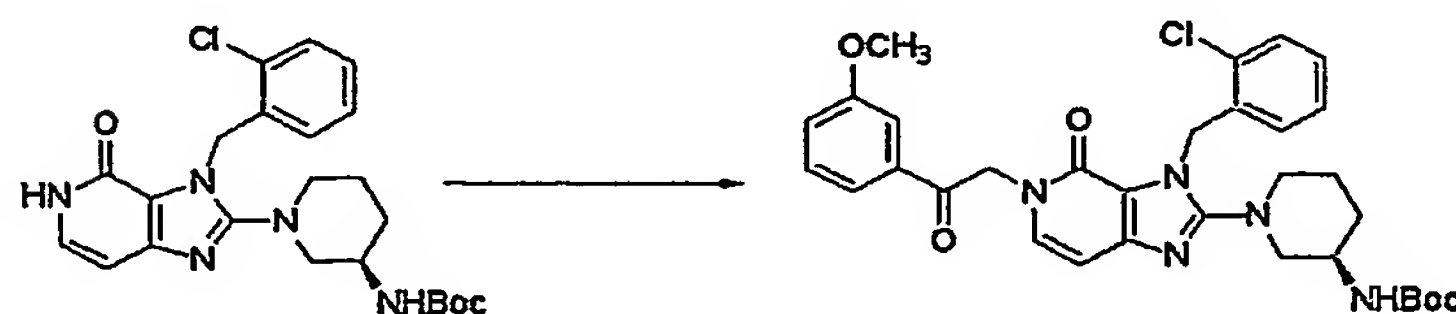
## 【0 2 6 1】

## 参考例 2 5

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

## 【0 2 6 2】

## 【化 9 4】



参考例 2 2 と同様の方法で、表題の化合物 (71 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63-7.53 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 3H), 1.75-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 606 ( $M^+ + 1$ , 100%).

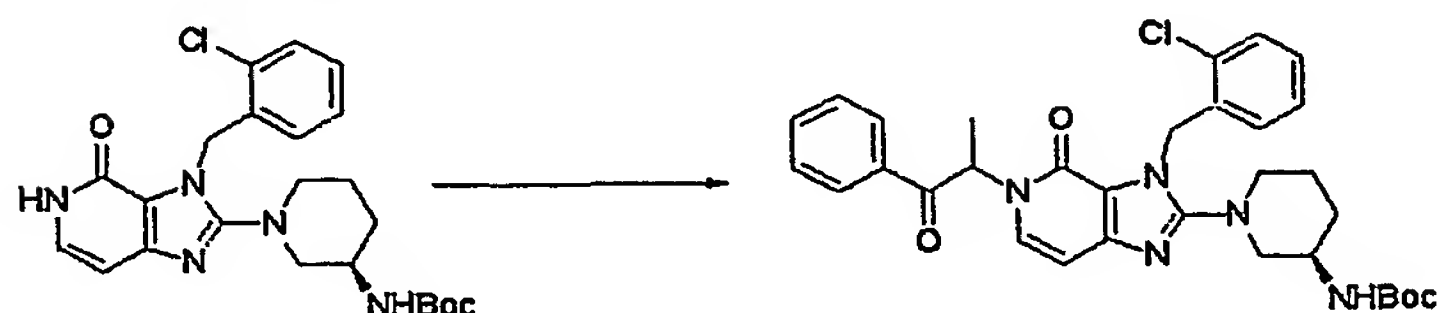
【0263】

参考例 26

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(1-メチル-2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0264】

【化95】



参考例 22 と同様の方法で、表題の化合物 (78 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97-7.92 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 5.85-5.72 (m, 1H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 3H), 1.79-1.48 (m, 4H), 1.62-1.61 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 590 ( $M^+ + 1$ , 100%).

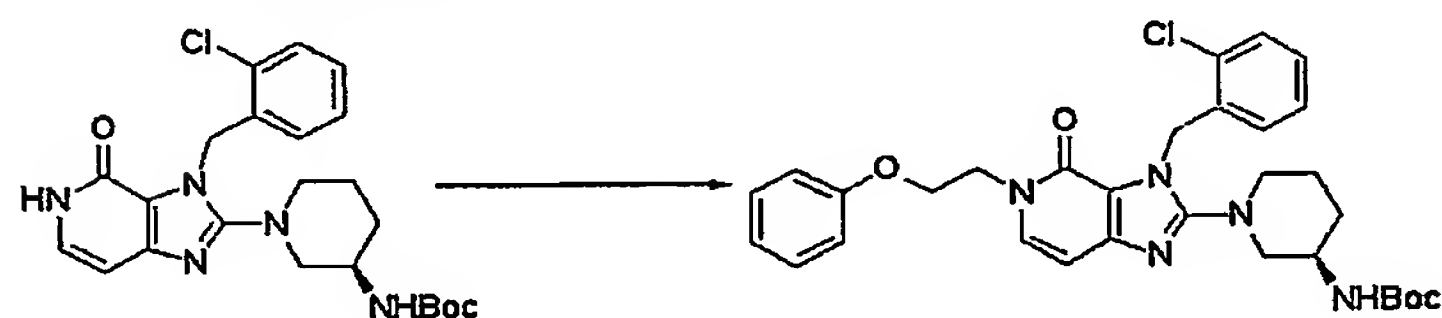
【0265】

参考例 27

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-フェノキシエチル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0266】

【化96】



参考例 22 と同様の方法で、表題の化合物 (47 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.35 (m, 1H), 7.31-7.08 (m, 5H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.75 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 1.78-1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 578 ( $M^+ + 1$ , 100%).

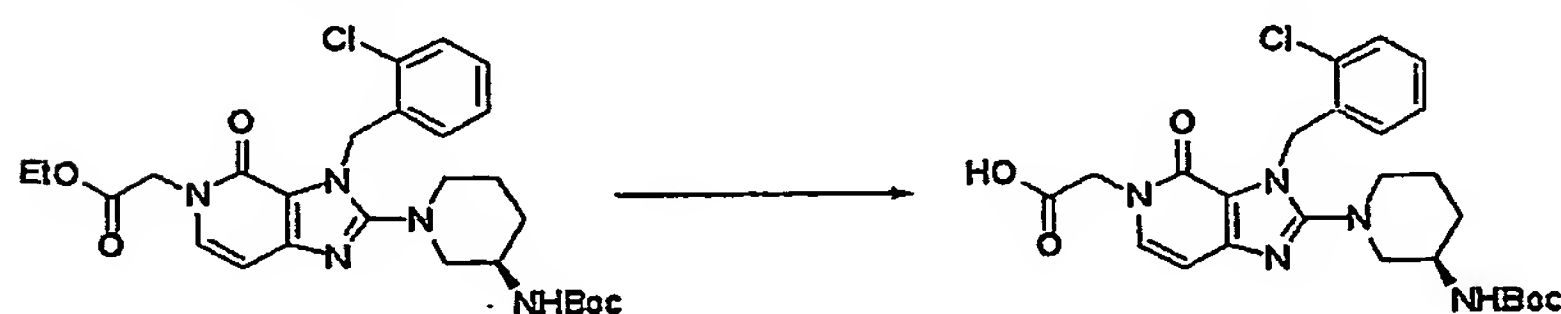
【0267】

参考例 28

[2- {(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル]酢酸

【0268】

【化97】



参考例 23 の化合物 (73 mg) をエタノール (2 mL) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶

液(0.5 mL)を加えて、80 °Cで1時間撈拌した。反応混合物を25 °Cに冷却し、減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することで表題の化合物(32 mg)を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 516 ( $M^+ + 1$ , 100%).

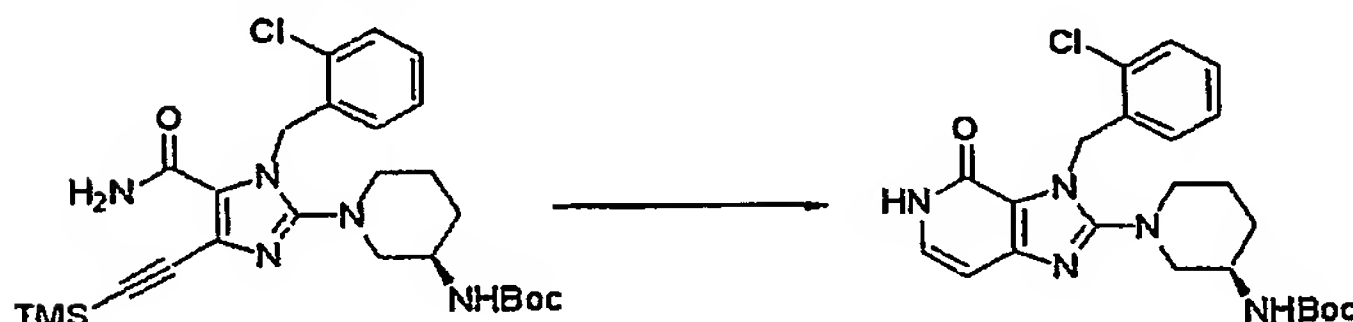
【0269】

#### 参考例 29

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0270】

【化98】



参考例 30 の化合物(1.8 g)、ジメチルアミン(40%水溶液、17 mL)、エタノール(25 mL)の溶液をオートクレーブ中、80 °Cで4時間撈拌した。反応混合物を25 °Cに冷却し、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製し、表題の化合物(1.3 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.38 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 3H), 1.82-1.49 (m, 4H), 1.4 (s, 9H).

MS (ESI+) 458 ( $M^+ + 1$ , 100%).

【0271】

#### 参考例 30

tert-ブチル ((3R)-1-[5-(アミノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-4-[(トリメチルシリル)エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル)カルバメート

【0272】

【化99】



窒素雰囲気下、参考例 31 の化合物(368 mg)、トリメチル[(トリブチルスズ)エチニル]シラン(382 mg)のアセトニトリル溶液(3 mL)に塩化ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)(38 mg)を加えて80 °Cで3時間撈拌した。反応混合物を25 °Cに冷却し、セライトろ過後、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~1/1)で単離精製し、表題の化合物(257 mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.34 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 5.65 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 3H), 1.79-1.47 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.27 (s, 9H).

MS (ESI+) 530 ( $M^+ + 1$ , 86%).

【0273】

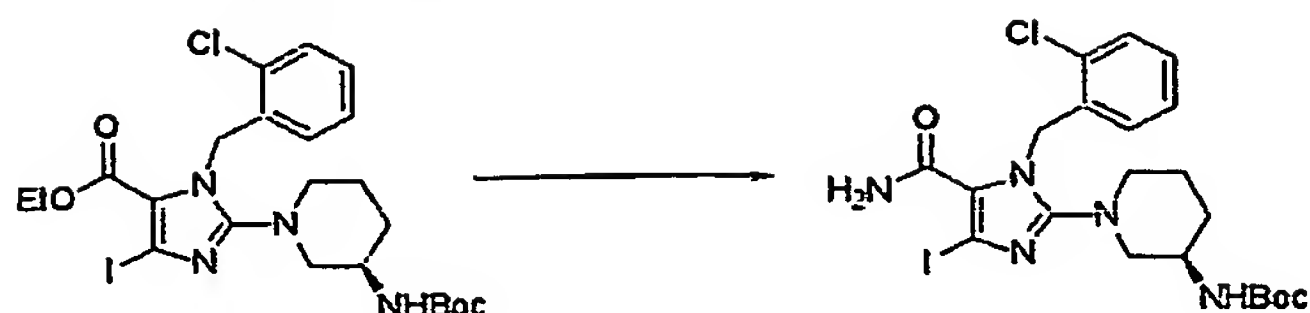
#### 参考例 31

tert-ブチル {(3R)-1-[5-(アミノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0274】



## 【化100】



参考例 18 の化合物 (7.0 g)、1 N 水酸化ナトリウム (20 mL)、エタノール (50 mL) の溶液を 80 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド (100 mL) に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.1 g)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (3.8 g)、トリエチルアミン (8.8 mL)、塩化アンモニウム (1.2 g) を加え、25 °C で 24 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の目的物 (6.54 g) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.34 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.58 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.51 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 3H), 1.81-1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 560 ( $M^+ + 1$ , 32%).

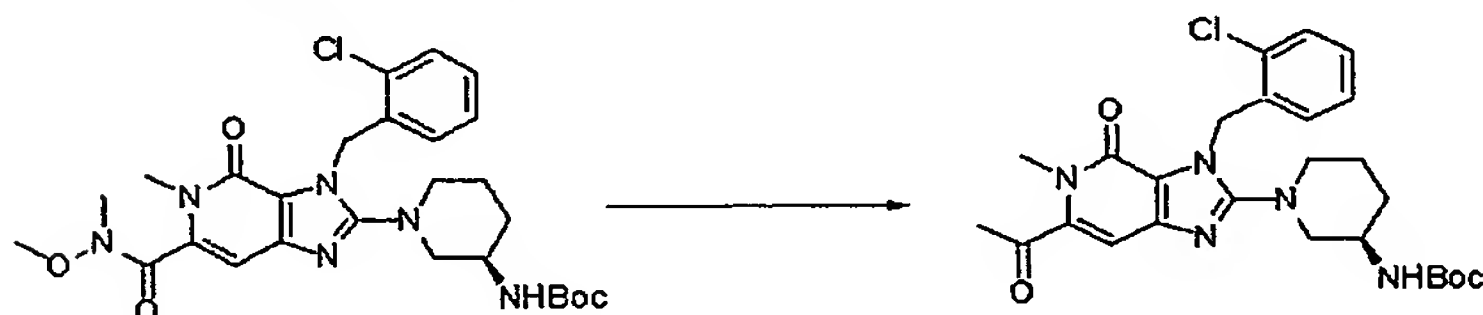
## 【0275】

## 参考例 32

tert-ブチル {(3R)-1-[6-アセチル-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

## 【0276】

## 【化101】



参考例 34 の化合物 (90 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (0.68 mL) を滴下後、0 °C で撹拌した。1 時間後、25 °C に昇温し 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し表題の目的物 (53 mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.80 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.83-1.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 514 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 【0277】

## 参考例 33

tert-ブチル {(3R)-1-[6-ベンゾイル-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

## 【0278】

## 【化102】



参考例 3 2 と同様の方法で、表題の化合物 (53 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95–7.90 (m, 2H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 7.44–7.38 (m, 1H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.75–6.69 (m, 1H), 5.82 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.82–3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.07–2.94 (m, 3H), 1.81–1.47 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 576 ( $M^+ + 1$ , 100%).

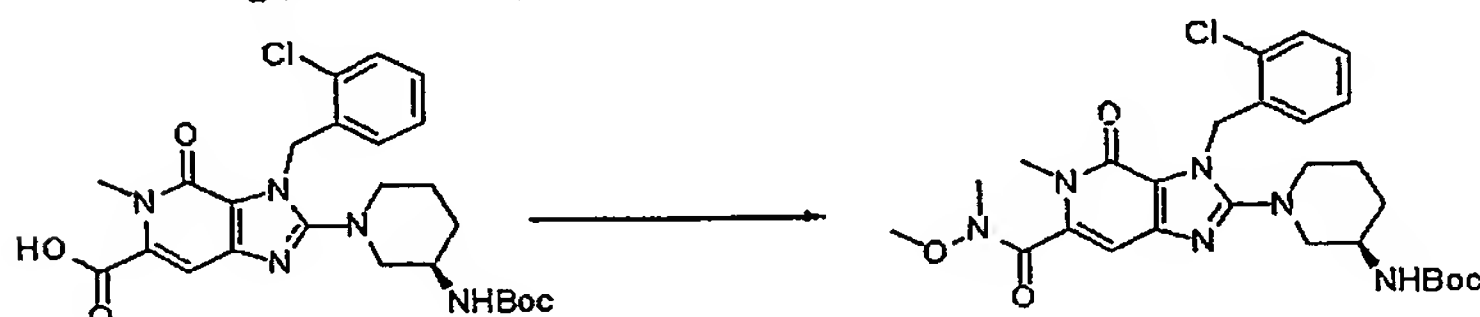
## 【0279】

参考例 3 4

tert-ブチル [(3R)-1-(3-(2-クロロベンジル)-6-[[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

## 【0280】

## 【化103】



参考例 3 5 の化合物 (456 mg) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (251 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (316 mg)、トリエチルアミン (0.73 mL)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (160 mg) を加えて 25℃ で 24 時間 攪拌 した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1) で精製し表題の目的物 (197 mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42–7.36 (m, 1H), 7.24–7.12 (m, 2H), 6.71–6.65 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.77 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.85–3.73 (m, 1H), 3.61 (brs, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.46–3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07–2.95 (m, 3H), 1.80–1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 559 ( $M^+ + 1$ , 55%).

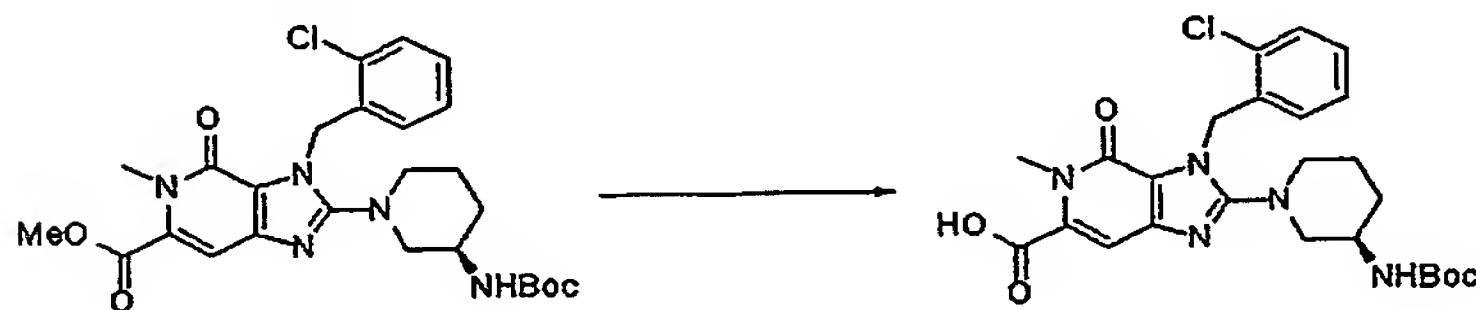
## 【0281】

参考例 3 5

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸

## 【0282】

## 【化104】



参考例 1 3 の化合物 (970 mg)、1 N 水酸化ナトリウム (4 mL)、エタノール (10 mL) の溶液を 80℃ で 1 時間 攪拌 した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、

ろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物(920 mg)を白色固体として得た。

MS (ESI+) 516 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

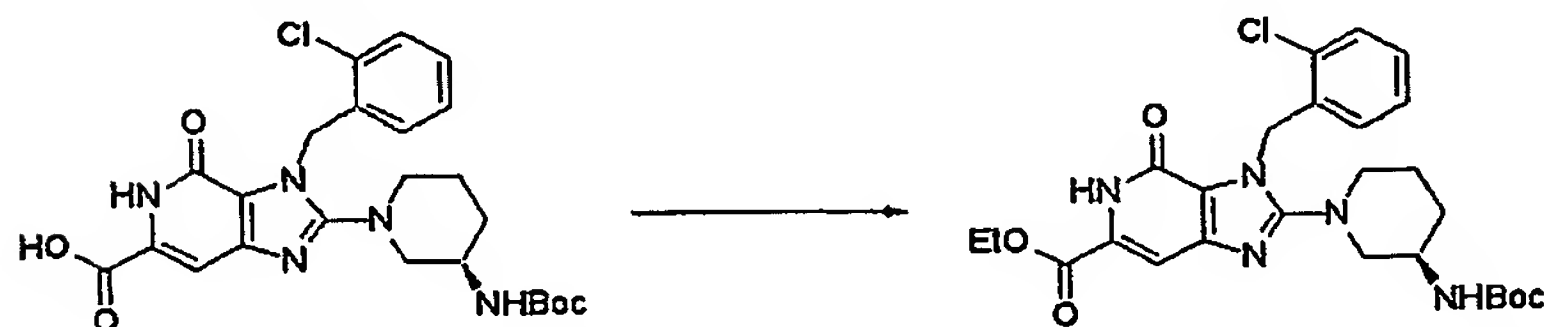
【0283】

参考例 36

エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0284】

【化105】



参考例 16 と同様の方法で、表題の化合物(17 mg)を合成した。

MS (ESI+) 530 ( $M^+ + 1$ , 27%) .

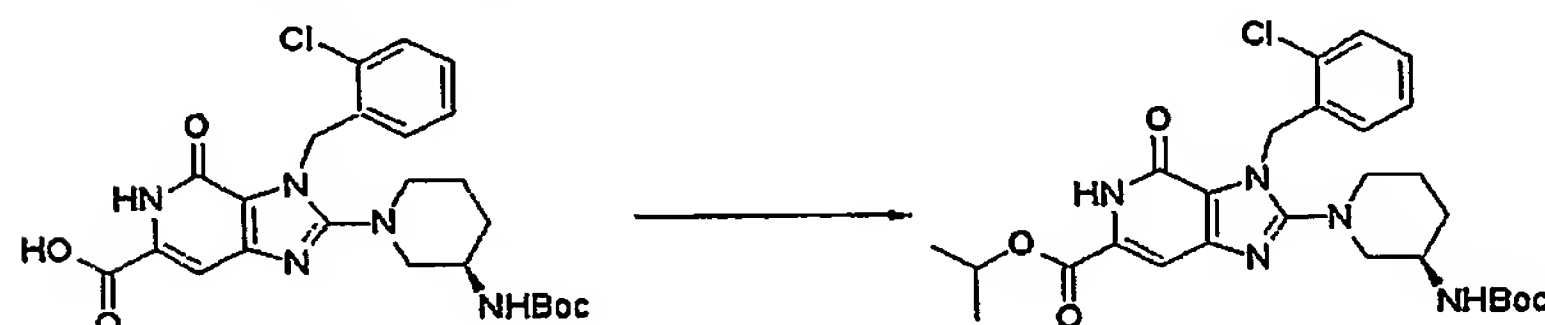
【0285】

参考例 37

イソプロピル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0286】

【化106】



参考例 16 と同様の方法で、表題の化合物(50 mg)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 5.80 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.65 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 3H), 1.82-1.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

MS (ESI+) 544 ( $M^+ + 1$ , 44%) .

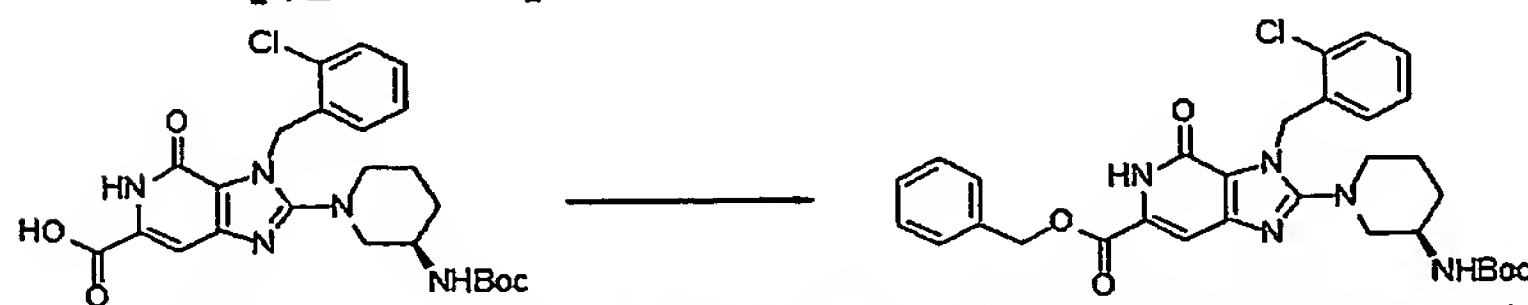
【0287】

参考例 38

ベンジル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0288】

【化107】



参考例 16 と同様の方法で、表題の化合物(55 mg)を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 5.80 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 3H), 1.82-1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 592 ( $M^+ + 1$ , 67%) .

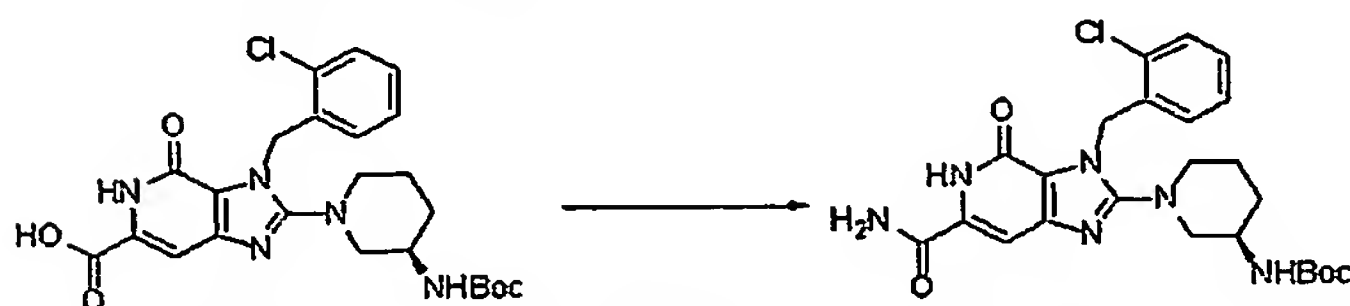
【0289】

参考例 39

tert-ブチル {(3R)-1-[6-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0290】

【化108】



参考例 17 の化合物 (150 mg) をジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (55 mg)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (69 mg)、トリエチルアミン (0.18 mL)、塩化アンモニウム (21 mg) を加え、25℃ で 13 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、表題の目的物 (83 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.38 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.75 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 3H), 1.86-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 501 ( $M^+ + 1$ , 50%).

【0291】

参考例 40

tert-ブチル {(3R)-1-[6-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0292】

【化109】



参考例 34 と同様の方法で、表題の化合物 (85 mg) を合成した。

MS (ESI+) 515 ( $M^+ + 1$ , 100%).

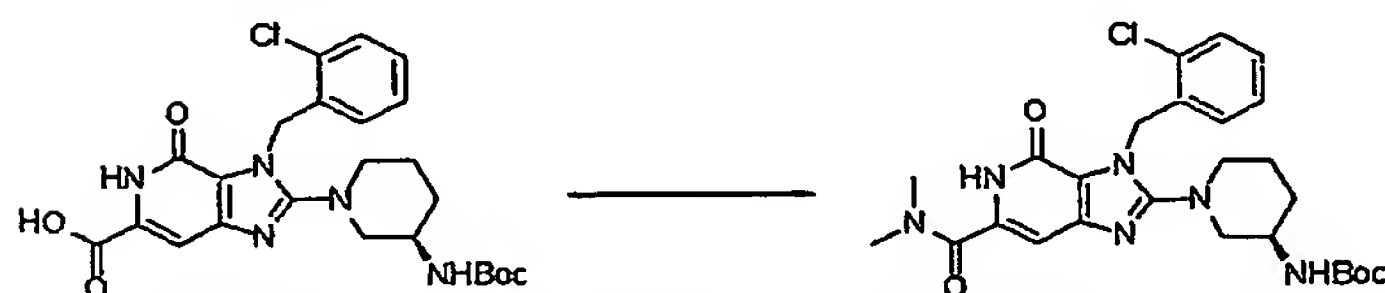
【0293】

参考例 41

tert-ブチル ((3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル)カルバメート

【0294】

【化110】



参考例 17 の化合物 (28 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド (21 mg)、トリエチルアミン (29  $\mu\text{L}$ )、ジメチルアミン塩酸塩 (7.8 mg) を加えて 25℃ で 2 時間撹拌した。反応後、反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) を用いて単離精製し、表題の化合物 (16 mg) を白色アモルファスとして得た。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.38 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.79 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 6H), 3.10-2.91 (m, 3H), 1.83-1.50 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 44%).

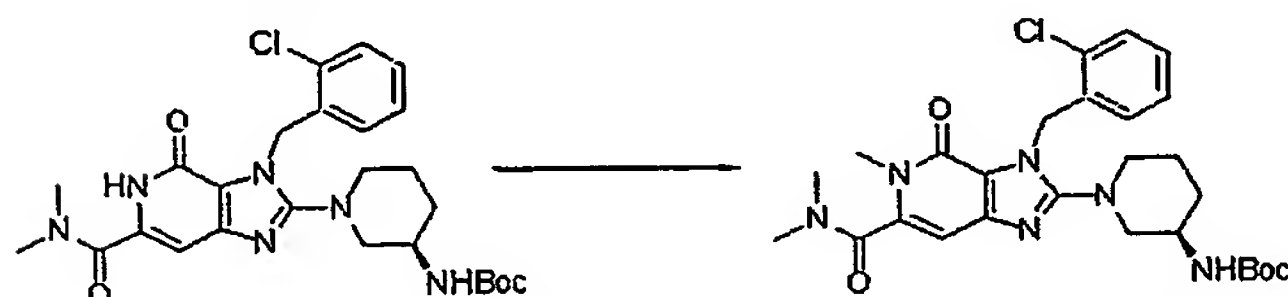
【0295】

参考例 4 2

tert-ブチル ((3R)-1-{3-(2-クロロベンジル)-6-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

【0296】

【化111】



参考例 4 1 の化合物 (11 mg) のジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に炭酸カリウム (3 mg)、ヨウ化メチル (4  $\mu\text{L}$ ) を加えて 25°C で 13 時間攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮することで表題の化合物 (11 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 543 ( $M^+ + 1$ , 62%).

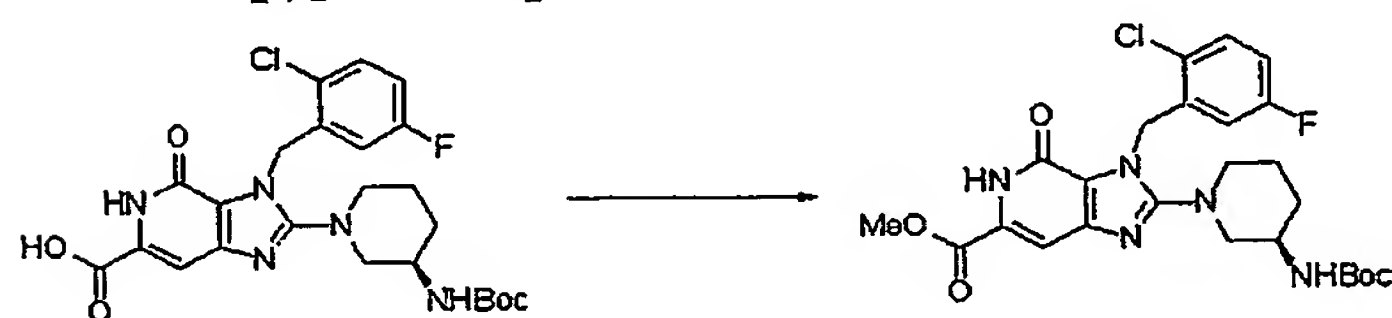
【0297】

参考例 4 3

メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0298】

【化112】



参考例 1 6 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (265 mg) を合成した。

MS (ESI+) 534 ( $M^+ + 1$ , 75%).

【0299】

参考例 4 4

2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸

【0300】

【化113】



参考例 1 7 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (907 mg) を合成した。

MS (ESI+) 520 ( $M^+ + 1$ , 58%).

【0301】

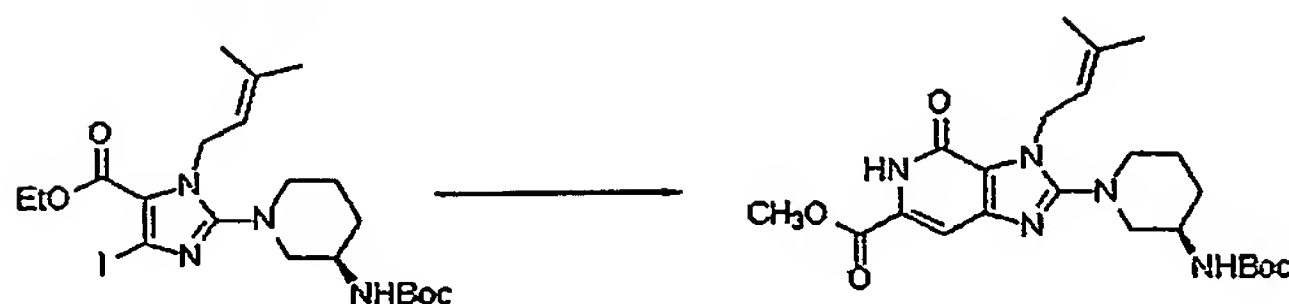
参考例 4 5

メチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチル

ブト-2-エン-1-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

【0302】

【化114】



参考例 17 と同様の方法を用いて、続いて参考例 16 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (680 mg) を合成した。

MS (ESI+) 460 ( $M^+ + 1$ , 38%) .

【0303】

参考例 46

エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【0304】

【化115】



参考例 18 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (3.3 g) を合成した。

MS (ESI+) 607 ( $M^+ + 1$ , 30%) .

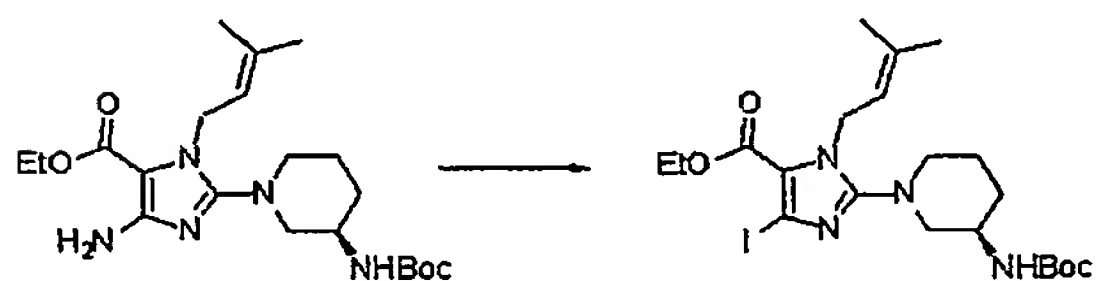
【0305】

参考例 47

エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-ヨード-1-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【0306】

【化116】



参考例 18 と同様の方法を用いて、表題の化合物 (2.8 g) を合成した。

MS (ESI+) 533 ( $M^+ + 1$ , 33%) .

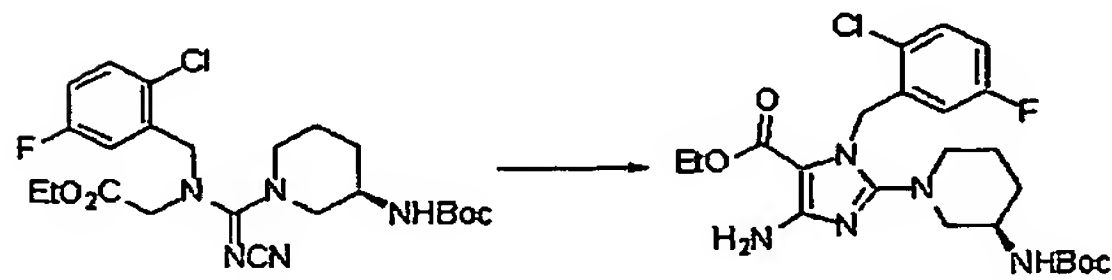
【0307】

参考例 48

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【0308】

【化117】



テトラヒドロフラン (260 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%, 1.42 g) を加え、30 分間攪拌した。反応液にエチル N-[(E)-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル](シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)グリシネート (19.5 g) のテトラヒドロフラン溶液 (110 mL) を 0 °C で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液

を0℃に冷却し、水(2.0 mL)を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(19.5 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (dd,  $J = 5.0, 8.7$  Hz, 1H), 6.90 (dt,  $J = 3.0, 8.4$  Hz, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12-4.97 (m, 3H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.30 (dd,  $J = 3.2, 12.1$  Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 1.79-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.10-1.05 (m, 3H).

MS (ESI+) 496 ( $M^+ + 1$ , 100%).

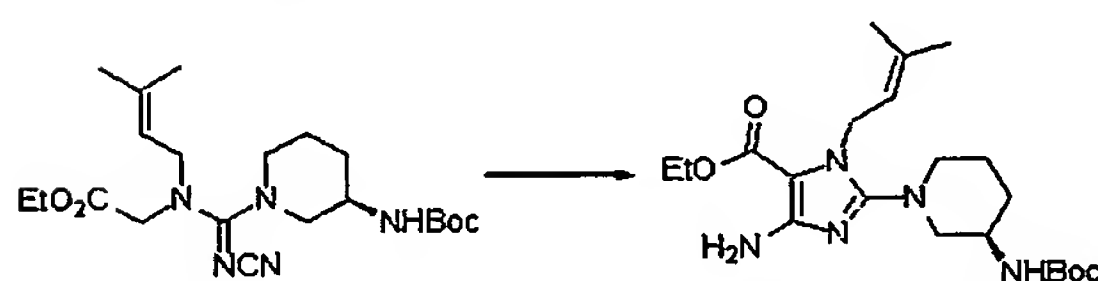
【0309】

参考例 49

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【0310】

【化118】



テトラヒドロフラン(130 mL)に室温で水素化ナトリウム(1.24 g, 60%油性)を加え、30分間撹拌した。反応液にエチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)グリシネート

(8.69 g) のテトラヒドロフラン溶液(50 mL)を0℃で加え、室温で2時間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、水(1.0 mL)を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(8.71 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.24-5.21 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.06-2.05 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J = 6.8, 12.0$  Hz, 1H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.81-1.40 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 422 ( $M^+ + 1$ , 100%).

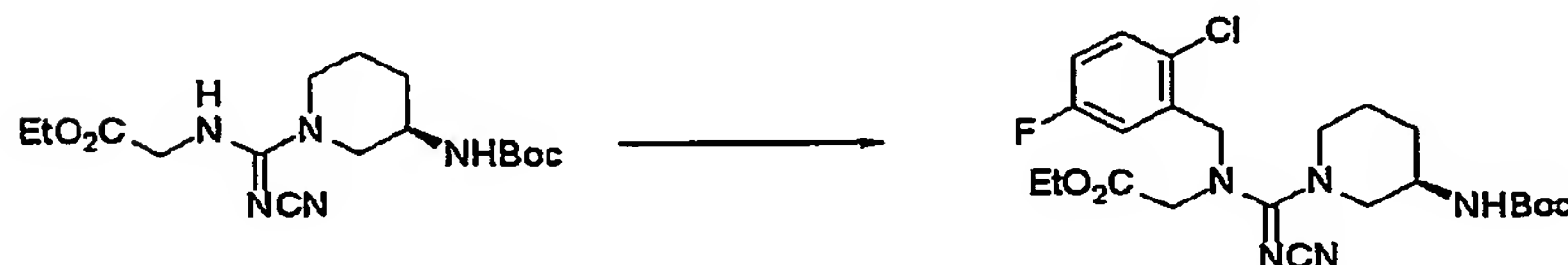
【0311】

参考例 50

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)グリシネート

【0312】

【化119】



エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート(23.4 g)のアセトニトリル溶液(133 mL)に、2-クロロ-5-フルオロベンジルプロミド(21.9 g)、炭酸カリウム(27.6 g)を室温で加え一晩撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 2/1~2/3)で精製して、表題の目的物(19.9 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J = 5.0, 8.8$  Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7

.01 (dt,  $J = 2.9, 8.3$  Hz, 1H), 4.88-4.68 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 496 ( $M^+ + 1$ , 52%).

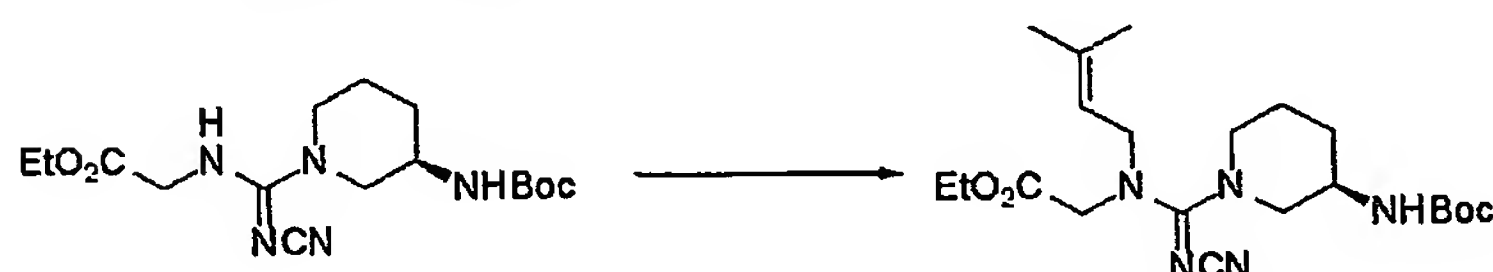
【0313】

参考例 5 1

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)グリシネート

【0314】

【化120】



エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート (12.0 g) のアセトニトリル溶液 (68 mL) に、1-ブromo-3-メチル-2-ブテン (7.59 g)、炭酸カリウム (14.1 g) を室温で加え一晩撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1~1/2) で精製して、表題の目的物 (8.89 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18-5.14 (m, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.81-1.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 422 ( $M^+ + 1$ , 39%).

【0315】

参考例 5 2

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0316】

【化121】



参考例 3 5 の化合物 (2.11 g)、トリエチルアミン (0.68 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、クロロ炭酸イソプロピル (0.68 mL) を滴下して 0℃ で 1 時間撹拌した。生じた沈殿をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を 0℃ に冷却して水素化ホウ素ナトリウム (309 mg) の水溶液 (2 mL) を滴下し、0℃ で 30 分撹拌した。反応後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1~クロロホルム/メタノール = 10/1) により精製することで表題の化合物 (1.9 g) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 3H), 1.81-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 502 ( $M^+ + 1$ , 100%).



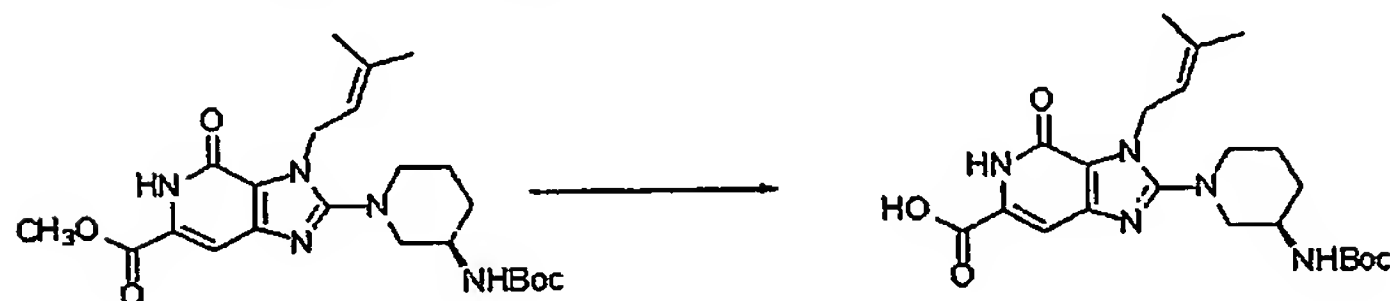
【0317】

参考例 53

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸

【0318】

【化122】



参考例 35 と同様の方法で、表題の化合物 (590 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (s, 1H), 5.44–5.37 (m, 1H), 5.05–4.94 (m, 2H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.60–3.51 (m, 1H), 3.33–3.05 (m, 3H), 1.97–1.65 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 446 ( $\text{M}^+ + 1$ , 35%).

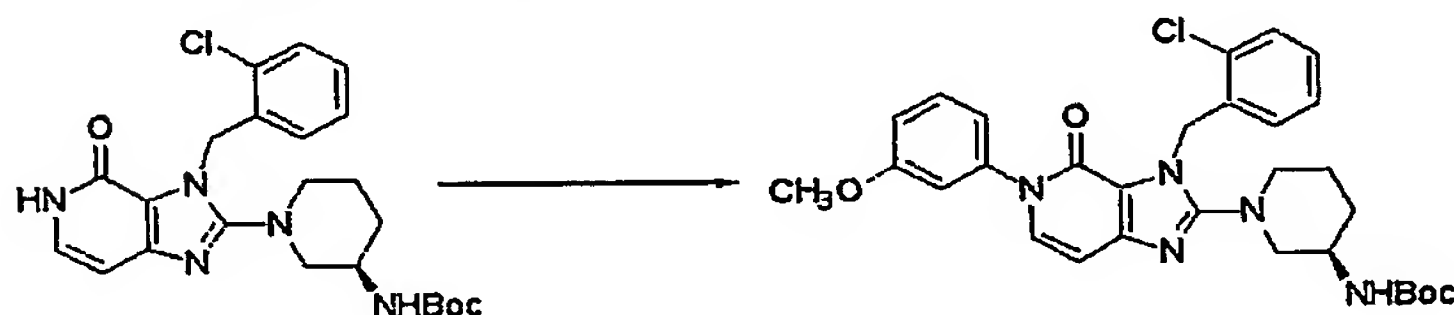
【0319】

参考例 54

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0320】

【化123】



窒素雰囲気下、参考例 29 の化合物 (100 mg) と 3-メトキシフェニルボロン酸 (66 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液にモレキュラーシーブ 4A (400 mg、和光純薬)、トリエチルアミン (59  $\mu\text{L}$ )、酢酸銅 (80 mg) を加え 21 時間室温で撹拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1) で精製することで表題の目的物 (43 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.28 (m, 2H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.97–6.87 (m, 3H), 6.75–6.71 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.84–3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 3H), 1.81–1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 564 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

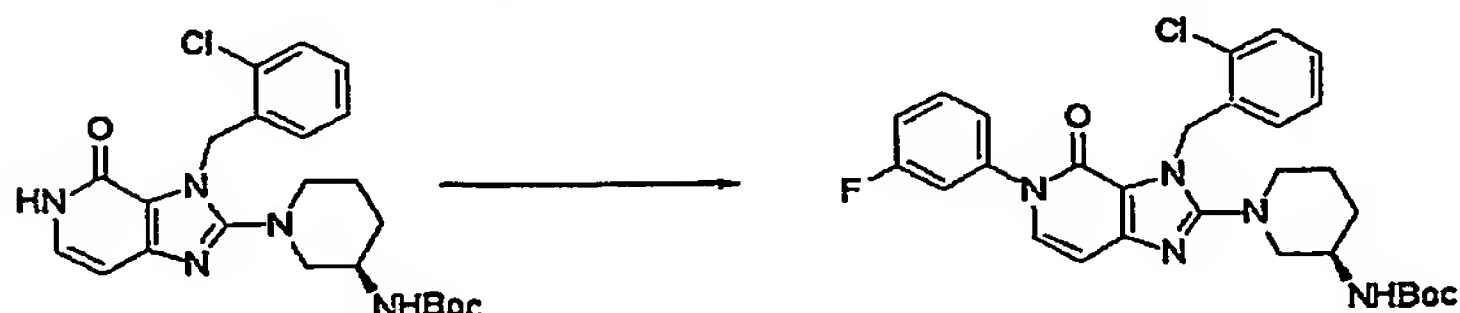
【0321】

参考例 55

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0322】

【化124】



参考例 54 と同様の方法で表題の化合物 (36 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49–7.32 (m, 2H), 7.20–7.02 (m, 6H), 6.77–6.73 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.85–3.70 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.07–2.92 (m, 3H), 1.80–1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 552 ( $M^+ + 1$ , 100%).

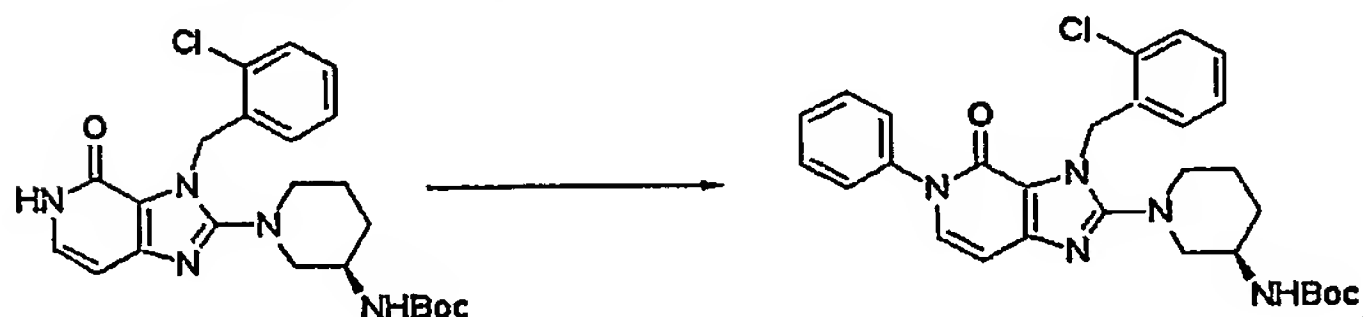
【0323】

参考例 56

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0324】

【化125】



参考例 54 と同様の方法で表題の化合物 (73 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48–7.41 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 4H), 7.24–7.10 (m, 3H), 6.80–6.72 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.48–3.38 (m, 1H), 3.10–2.95 (m, 3H), 1.82–1.57 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.91–0.73 (m, 1H).

MS (ESI+) 534 ( $M^+ + 1$ , 100%).

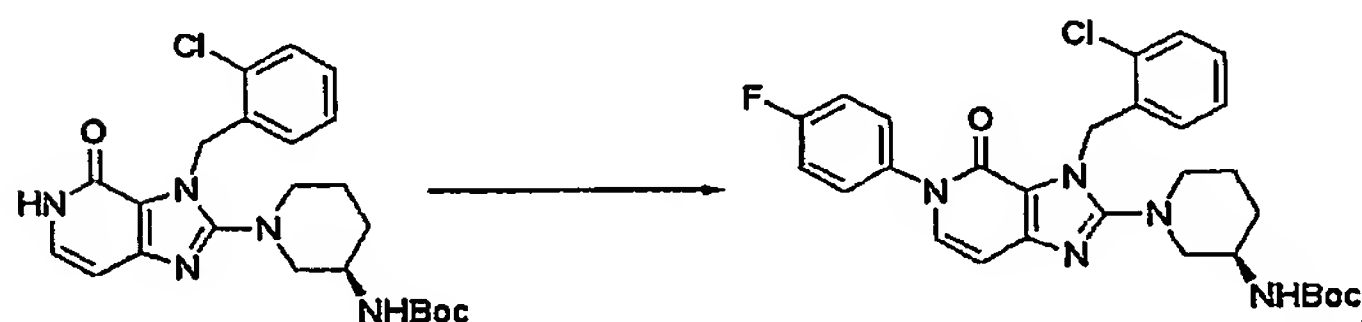
【0325】

参考例 57

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0326】

【化126】



参考例 54 と同様の方法で表題の化合物 (58 mg) を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.33 (m, 3H), 7.18–7.11 (m, 5H), 6.77–6.71 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.83–3.76 (m, 1H), 3.48–3.40 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 3H), 1.77–1.64 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.85–0.80 (m, 1H).

MS (ESI+) 552 ( $M^+ + 1$ , 100%).

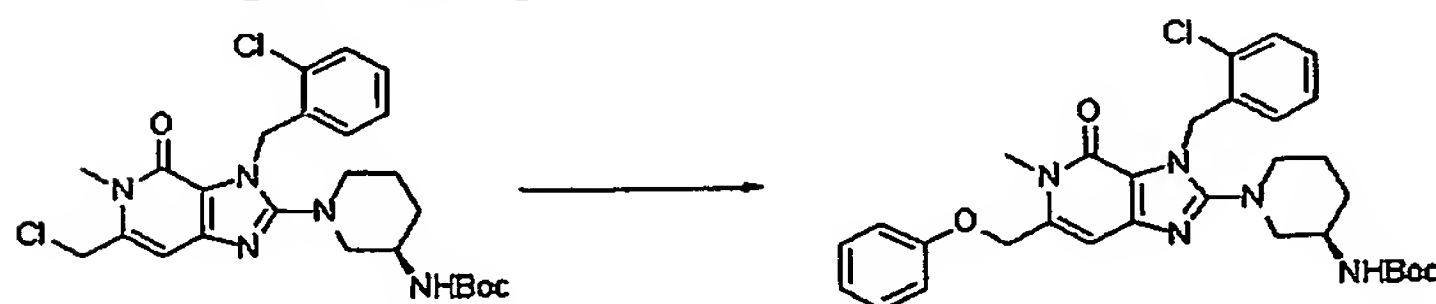
【0327】

参考例 58

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-6-(フェノキシメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0328】

【化127】



参考例 61 の化合物 (100 mg)、炭酸セシウム (163 mg)、フェノール (25 mL) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製することで表題の化合物 (71 mg) を白色アモルファスとして得た。

MS (ESI+) 578 ( $M^+ + 1$ , 100%).

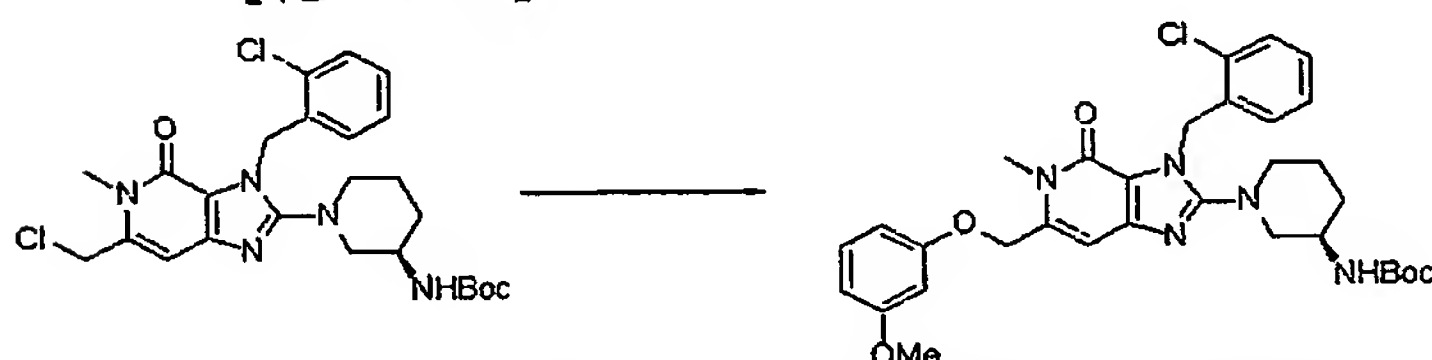
【0329】

参考例 59

tert-ブチル ((3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル)カルバメート

【0330】

【化128】



参考例 58 と同様の方法で、表題の化合物 (57 mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 3H), 5.78 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 608 ( $M^+ + 1$ , 100%).

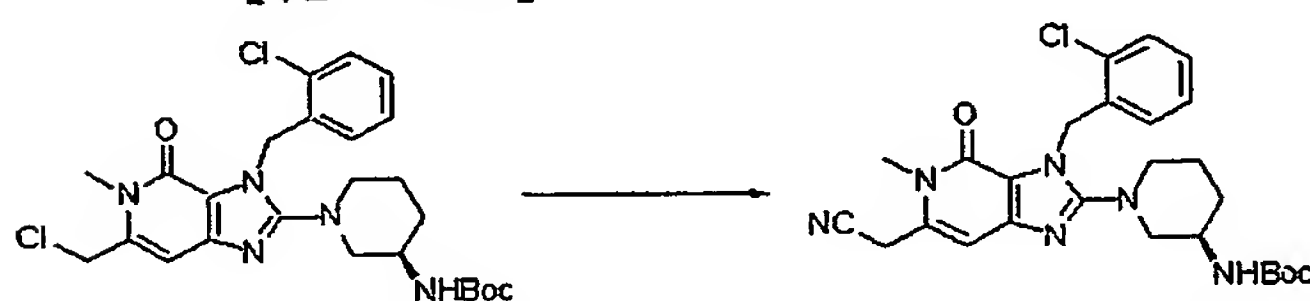
【0331】

参考例 60

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(シアノメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0332】

【化129】



参考例 61 の化合物 (200 mg)、シアン化カリウム (27 mg)、ヨウ化カリウム (3 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、25 °C で 24 時間攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製することで表題の化合物 (105 mg) を褐色のアモルファスとして得た。

MS (ESI+) 511 ( $M^+ + 1$ , 100%).

【0333】

参考例 61

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-(クロロメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

【0334】

## 【化130】



窒素雰囲気下、参考例 52 の化合物 (501 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に N-クロロコハク酸イミド (339 mg) とトリフェニルホスフィン (656 mg) を加えて 25 °C で 2 時間攪拌した。反応後、反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により表題の化合物 (485 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (ESI<sup>+</sup>) 520 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 【0335】

## 試験例

## ウシ血漿中DPP-IVに対する阻害作用

DPP-IV 酵素を含むウシ血漿をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH = 7.9) にて希釈し、50  $\mu$ L をマイクロアッセイプレートに添加する。化合物溶液 1  $\mu$ L を添加、混合し、室温にてインキュベートした。基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) をアッセイバッファーにて 0.2mM に希釈し 50  $\mu$ L を添加、攪拌し、室温にてインキュベーションした後、25% 酢酸水溶液 100  $\mu$ L を添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長 360nm、測定波長 460nm における蛍光強度を測定した。基質溶液添加前にあらかじめ 25% 酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を 100% とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を 50% 阻害する化合物濃度を IC<sub>50</sub> 値として算出した。

## 【0336】

実施例化合物を、本試験に供した。その結果を表 1 に示す。

## 【0337】

## 【表 1】

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 2 の化合物	11.0
実施例 4 の化合物	68.0
実施例 7 の化合物	1.4
実施例 11 の化合物	44.0
実施例 13 の化合物	5.0
実施例 30 の化合物	203.0



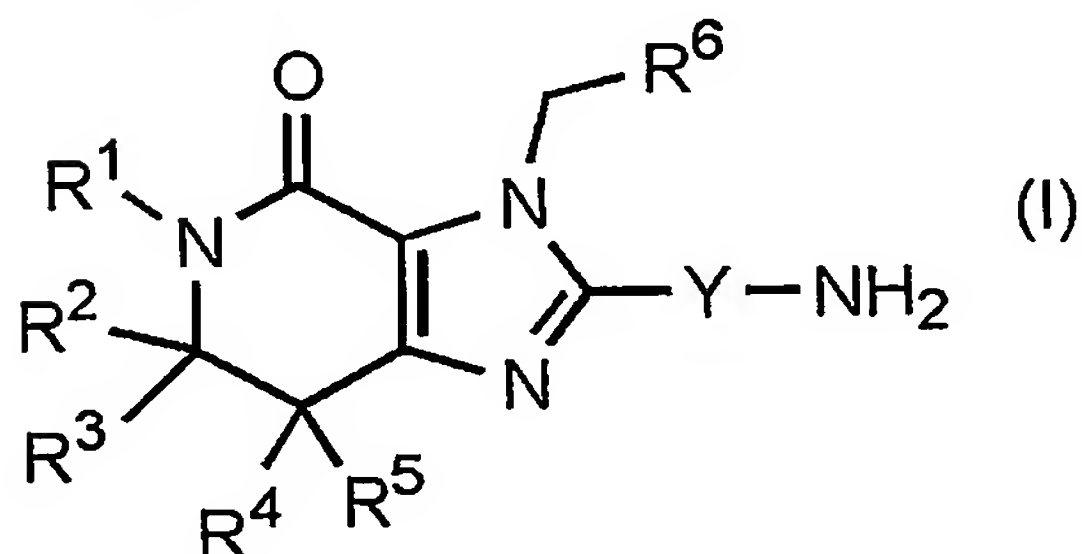
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物の提供。

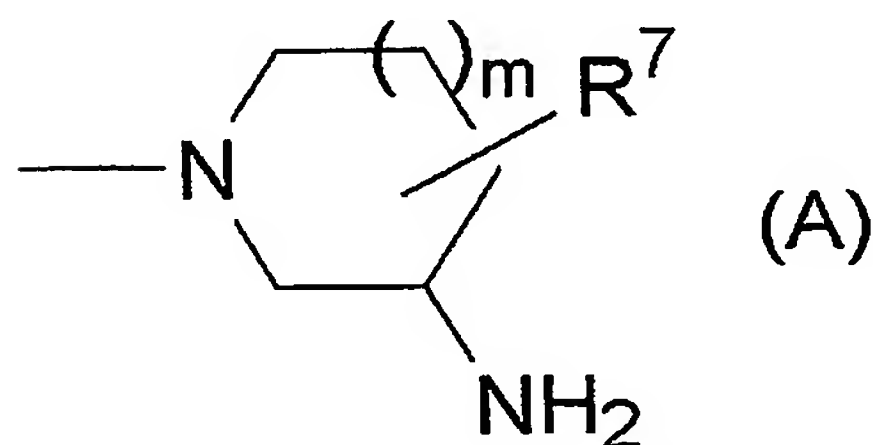
【解決手段】 下記式 (I) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

【化 1】



[式中、 $R^1$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。 $R^2$  および  $R^3$  は、各々独立して水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基等を表す。 $R^4$  および  $R^5$  は、各々独立して水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。 $R^6$  は、水素原子、置換されてもよいアリール基等を表す。 $-Y-NH_2$  は、式 (A)

【化 2】



で表される基等を表す。(mは0、1、または2を表し、 $R^7$  は、1つまたは2つ存在し、各々独立して水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。)]

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 9 6 2 4 2
受付番号	5 0 3 0 1 9 4 8 1 5 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 1 1 月 2 7 日

< 認定情報・付加情報 >  
【提出日】 平成15年11月26日

特願 2 0 0 3 - 3 9 6 2 4 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 3 3 7 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

住友製薬株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017828

International filing date: 24 November 2004 (24.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-396242  
Filing date: 26 November 2003 (26.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**